ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN AN MYASTHENIA GRAVIS-PATIENTEN

Christiane Geisler, geb. Timm

1968

Aus der Abteilung für Klinische Neurophysiologie
(Leiter: Professor Dr. A. Struppler)
der II. Medizinischen Universitätsklinik München
Direktor: Professor Dr. Dr. G. Bodechtel

ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN AN MYASTHENIA GRAVIS-PATIENTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christiane Geisler, geb. Timm
aus Neubrandenburg/Meckl.

München 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. A. Struppler
Korreferent: Prof. Dr. K. Kramer
Dekan: Prof. Dr. F. Holle

Tag der mündlichen Prüfung: 12.3.1968

UNIV. LEIDEN BIBL.

A EINLEITUNG

B GRUNDLAGEN

1. Das Krankheitsbild des myasthenischen Syndroms S. 9

I. Symptomatik und Verteilung S. 9

II. Immunologische Aspekte S. 12

2. Die motorische Endplatte

I. Physiologie der neuromuskulären Übertragung S. 15

II. Pathophysiologie beim myasthenischen Syndrom S. 18

III. Elektrische Reizung beim myasthenischen Syndrom S. 20

C EXPERIMENTELLER TEIL

3. Messung der motorischen Latenzzeit und des Muskelaktionspotentials (MAP) S. 25

Vorbemerkungen S. 25

I. Fraktionierung der motorischen Einheit S. 25

II. Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit S. 27

III. Eigene Latenzmessungen S. 28

a) Methodik S. 28

b) Positionsversuche S. 29

c) Ergebnisse S. 30

IV. Diskussion S. 39

4. Belastung der motorischen Endplatte und Spätfolgen S. 45

Einleitung S. 45

I. DESMEDTsche Versuche S. 45

II. Versuche von EATON und LAMBERT S. 46

III. Eigene Belastungsversuche S. 47

a) Methodik und Durchführung S. 47

b) Ergebnisse S. 48

IV. Diskussion S. 53

5. Einzelreizung myasthenischer Muskeln S. 61
I. Methodik S. 61
II. Ergebnisse S. 61
III. Diskussion S. 67

D ZUSAMMENFASSUNG S. 76

Im Text verwendete Abkürzungen

A	= Atropin
Å	= Angström
ACH	= Acetylcholin
ACHE	= Anticholinesterasen
ACTH	= adrenocorticotropes Hormon
AP	= Aktionspotential
ATP	= Adenosintriphosphat
Bronchial-Ca	= Bronchialcarcinom
Ca	= Calcium
CH-Acetylase	= Cholin-Acetylase
CoA	= Koenzym A
Cu	= Kupfer
EMG	= Elektromyogramm
EP	= Endplatte
EPP	= Endplattenpotential
Imp	= Impulse
KBR	= Komplementbindungsreaktion
K	= Kalium
M	= Mestinon
M.	= Musculus
MAL	= Myatrophe Lateralsklerose
MAP	= Muskel-Aktionspotential
ME	= motorische Endplatte
MEPP	= Miniatur-Endplattenpotential
MG	= Myasthenia gravis
Mg	= Magnesium
MWG	= Massenwirkungsgesetz
N.	= Nervus
NAP	= Nervenaktionspotential
NH_4	= Ammoniumion
NLG	= Nervenleitgeschwindigkeit
Pos.	= Position
VP	= Versuchsperson

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545802_0098

A EINLEITUNG

Das Krankheitsbild der Myasthenia gravis (MG) wurde erstmals von ERB (1879) und GOLDFLAM (1893) beschrieben. Es ist charakterisiert durch rasch fortschreitende Ermüdbarkeit der Skelettmuskulatur, der eine verzögerte Erholung folgt. Lange Zeit gelang es nicht, der Ätiologie und Pathogenese der Krankheit auf die Spur zu kommen. Die englische Forscherin Mary WALKER (1934) richtete als erste ihr Augenmerk auf die motorische Endplatte (MEP), dem Verbindungsstück zwischen Nerv und Muskel. Es gelang ihr, mit Hilfe des Endplattengiftes Curare an Versuchstieren eine ähnliche Muskellähmung hervorzurufen, wie sie der Myastheniker zeigt. M. WALKER führte auch die Anti-Cholinesterasen (ACHE) in die Therapie der Myasthenie ein, die heute noch den Grundstock der Behandlung dieser Patienten bilden.

Trotz jahrelanger Forschung auf verschiedenen Gebieten der experimentellen Medizin ist es bis heute nicht gelungen, das Dunkel um Ätiologie und Pathogenese der Myasthenie vollständig zu lichten. Neben der immunologischen Forschung, die seit kurzem intensiv betrieben wird, stellt die Elektromyographie die wichtigste Methode der klinischen Myasthenie-diagnostik und der Myasthenieforschung dar.

Die Versuchsreihen dieser Arbeit wurden ausschließlich mit elektromyographischen Methoden durchgeführt. Ihnen liegen folgende Fragestellungen zugrunde:

1. Hat die heute mehrfach angezweifelte Hypothese, die Myasthenie beruhe auf einer Störung im neuromuskulären Überträgermechanismus, noch ihre volle Berechtigung?
2. Inwieweit dient die Elektromyographie der klinischen Myastheniediagnostik?

3. Welche Bedeutung kommt der elektrischen Einzelreizung myasthenischer Muskeln im Gegensatz zur üblichen Serienreizung zu?

Um unsere Fragestellung und die in der Diskussion angeführten Schlußfolgerungen zu fixieren, soll zunächst das Wesen des myasthenischen Syndroms in seinen klinischen Erscheinungsformen dargelegt werden. Darüber hinaus müssen die physiologischen und pathophysiologischen Vorgänge im Bereich der MEP umrissen werden.

Wir haben deshalb dem experimentellen Teil einen allgemein einführenden vorangestellt.

1. Das Krankheitsbild des myasthenischen Syndroms

I. Symptomatik und Verteilung

Die Kardinalsymptome der Myasthenie sind starke Ermüdbarkeit und verzögerte Erholungsfähigkeit der Skelettmuskulatur. Die Differentialdiagnose gegenüber anderen Adynamien (etwa der K-Lähmung) gelingt in der Regel leicht, da bei der typisch ausgeprägten MG fast ausnahmslos die von den Kopfnerven versorgten Muskeln zuerst betroffen werden. Erste Anzeichen sind Ptosis, Doppelbilder, Verschlucken und bulbäre Sprache. Besonders typisch ist die "Facies myopathica". Neben lokalisierten Formen - wie der "oculären Myasthenie" - tendiert die Krankheit zur Generalisierung. Nach dem Kopf werden meist die kleinen Handmuskeln befallen; in schwereren Fällen folgen die Gliedmaßen - und zuletzt die Atemmuskeln.

Bei den meisten Patienten neigt die Krankheit zu schubweisem Verlauf. Die Remissionen können bis zu Jahren andauern.

Auf die Therapie der MG soll in diesem Rahmen nicht näher eingegangen werden. Es sei nur so viel gesagt, daß die Schwächezustände mit der ACHE-Therapie sehr oft recht gut beherrscht werden können. Eine strenge fortgesetzte Kontrolle ist unerläßlich, da sowohl die Gefahr der Unterdosierung, der sogenannten "myasthenischen Krise", besteht als auch die der Überdosierung, der sogenannten "cholinergischen Krise". Die Anwendung von Cytostatica (6-Mercaptopurin), Cortison und ACTH ist noch ungenügend erprobt. Es wird über unterschiedliche, teils gefährliche Wirkungen berichtet (BALZEREIT 1966).

Nach unserem derzeitigen Wissen handelt es sich bei der MG nicht um eine vererbbare Krankheit, obwohl sich hin und wieder eine familiäre Häufung beobachten läßt

(Chr. HERRMANN, 1966). Es besteht auch kein bestimmtes Manifestationsalter; nach SIMPSON liegt der Gipfel der Verteilung der Erstmanifestation bei etwa 20 Jahren.

Im Kindesalter wird das Auftreten der MG relativ selten festgestellt. Die Myasthenie des Kindes muß in zwei Formen unterteilt werden (BERGER, 1966): 1. die i n f a n t i l e Form der MG - " c o n g e n i t a l e " oder j u v e n i l e Form -, die häufig nicht erkannt wird. Die Symptome können bis in die Neugeborenenperiode zurückverfolgt werden und bestehen in Schluck- und Atemstörungen sowie Augenmuskellähmungen. Die infantile Form läßt sich bis zur Erwachsenen-MG verfolgen. 2. Die n e o n a t a l e oder besser t r a n s i t o r i s c h e MG, die von der myasthenischen Mutter auf das Kind übertragen wird. Diese Form zeichnet sich durch einen passageren Verlauf aus und kann nach ca. 3 bis 6 Wochen verschwinden. Es finden sich als Symptome ein abgeschwächter Saugreflex, Schluckstörungen und eine "Facies myopathica".

Über die Ursache der neonatalen MG besteht keine endgültige Klarheit. Es handelt sich wahrscheinlich um eine diaplazentare Übertragung eines humoralen Hemmstoffes (Antikörper?) von der Mutter auf das Kind, wofür der transitorische Verlauf spricht. Es könnte aber auch sein, daß die Adynamie nach der Geburt durch den plötzlichen Entzug der ACHE, mit denen die Mutter behandelt wurde, entsteht.

Beim Erwachsenen werden die myasthenischen Symptome oft im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen gefunden. Es erscheint daher berechtigt, generell vom "myasthenischen Syndrom" zu sprechen und die ursprünglich beschriebene MG nicht mehr als Krankheit sui generis zu bezeichnen.

Die symptomatische, "pseudomyasthenische" Reaktion bei intrathorakalen Tumoren, insbesondere dem kleinzelligen Bronchial-Ca, beobachteten erstmalig LAMBERT und EATON u.a. (1956, 1961) sowie in jüngster Zeit McQUILLEN und JOHNS (1967). In systematischen Untersuchungen haben EATON und

LAMBERT die Merkmale des nach ihnen benannten Syndroms ermittelt. Die Erstmanifestation der myasthenischen Erscheinungen erfolgt in der Regel jenseits des 50. Lebensjahres. Proximale Extremitätenmuskeln, Beckengürtel- und Oberschenkelmuskulatur werden zuerst in ihrer Leistungsfähigkeit beeinträchtigt. Auffällig ist die Tatsache, daß die Patienten fast nie auf die übliche Prostigmin-Therapie ansprechen. Im EMG bestehen charakteristische Unterschiede gegenüber den myasthenischen Zeichen, wie wir in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von EATON und LAMBERT in eigenen Versuchen beobachten konnten.

Auch die Myatrophe Lateralsklerose (MAL) zeigt klinisch häufig nach Belastung eine verstärkte Muskelermüdbarkeit, die in Ruhe wieder verschwindet. Prostigmin- und Tensilontest können auch positiv ausfallen. In mehr als 50 % der Fälle können elektromyographisch myasthenische Zeichen gefunden werden (LAMBERT, ROOKE, EATON, MULDER, 1961). WOHLFAHRT sieht als Ursache dafür die gesproßten Kollateralnervenfasern an, die wesentlich langsamer leiten als gesunde Fasern. Seiner Meinung nach können diese Symptome bei allen Krankheiten auftreten, die mit einem Zerfall des Zellkörpers des zweiten Neurons einhergehen.

Die oben erwähnte "oculäre Myasthenie" ist nicht selten mit einer Myositis vergesellschaftet. In den meisten Fällen läßt sich nicht entscheiden, ob die myasthenischen oder entzündlichen Erscheinungen das primäre Geschehen gewesen sind. Klinisch finden sich in fortgeschrittenen Stadien starre Bulbi, die derart fest in das entzündete Gewebe eingemauert sind, daß Augenbewegungen nur noch geringgradig ausgeführt werden können. Meist sprechen diese Patienten schlecht auf die ACHE-Therapie an. Oft sind solche Therapieversuche auch nie unternommen worden, und nur zufällig werden myasthenische Zeichen im EMG festgestellt.

Nach umfangreichen Arbeiten (BECKER 1964, ROWLAND 1966) leiden 19 % der Myastheniker gleichzeitig an einer Thyreoiditis, und in 5 % der Fälle geht die MG mit einer Thyreotoxi-

kose einher. ROWLAND vermutet für die myasthenischen Symptome und die Hyperthyreose gemeinsame Ursachen.

Wie die Hyperthyreose können auch andere Krankheiten, die wahrscheinlich auf einem Autoimmungeschehen beruhen, zusammen mit myasthenischen Symptomen auftreten. Dazu gehören die Dermatomyositis, der systematisierte Erythematodes, die Colitis ulcerosa, die rheumatoide Arthritis und die Hashimoto-Krankheit (SIMPSON 1960, 1964).

Es werden augenblicklich große Anstrengungen unternommen, um die Autoimmunisierungsprozesse zu analysieren. Von den Bemühungen auf dem Gebiet der immunologischen Myasthenieforschung soll im folgenden Abschnitt die Rede sein.

II. Immunologische Aspekte

Schon vor Jahren wurde die Anwesenheit eines hypothetischen Hemmkörpers im Serum von Myasthenikern vermutet, der an der MEP die Störung des Acetyl-Cholinstoffwechsels (ACH) auslösen sollte (STRUPPLER 1955; NASTUK, STRAUSS, OSSERMANN 1959). Damals wurde gezeigt, daß menschliche Myasthenieseren, auf den Hund übertragen, in den Versuchstieren eine myasthenieähnliche Störung der neuromuskulären (nm) Übertragung hervorrufen können. Prostigmin brachte diese Hemmwirkung wieder zum Verschwinden. Außerdem konnte gezeigt werden, daß der Hemmkörper auswaschbar war und bei Erwärmung auf 56°C inaktiviert wurde.

Unterstützung fanden diese Ergebnisse durch ähnliche Versuche an Goldhamstern (LUSCHNAT 1965). LUSCHNAT vermutet einen Serumfaktor, der möglicherweise beim Myastheniker vorliegt, der keine postsynaptische kompetitive Hemmung des ACH sondern eine präsynaptische Hemmung erzeugt.

SIMPSON (1960) wies als erster darauf hin, daß die MG eine Autoimmunerkrankung sein könne, wobei ein Antikörper

gegen körpereigenes Endplattenprotein gebildet würde. Dieser Antikörper habe die Eigenschaft, das ACH kompetitiv zu blockieren. Die Bildungsstätte der Antikörper sei der Thymus, der spezifisch auf Endplattenprotein reagiere.

In der Tat findet man bei MG-Patienten häufig eine Thymushyperplasie, die für ein Autoimmungeschehen spricht (FISCHER, MERTENS 1965). Diese Hyperplasie findet sich in mehr als 50 % der Myastheniefälle. Davon sind etwa 25 % Thymome. Häufig können histologisch Keimzentren nachgewiesen werden, die beim Erwachsenen sonst nur in den Lymphknoten nach einem Antigenreiz anzutreffen sind.

SIMPSON hat festgestellt, und seine Werte decken sich mit denen anderer Untersucher, daß Myastheniker nach einer Thymektomie häufiger Remissionen durchlaufen als nicht operierte Patienten (65 % gegenüber 38 %). Allerdings sollten bei der Indikation zur Operation Kriterien wie Alter des Patienten und Krankheitsdauer (möglichst unter fünf Jahren) streng beachtet werden.

Im Thymus von Myasthenikern konnten in den letzten Jahren γ-Globulin produzierende Zellgruppen nachgewiesen werden (MARSHALL, WHITE 1962; FISCHER, MERTENS 1965). Unter Umständen handelt es sich bei diesem Faktor um denselben, gegen die Skelettmuskulatur gerichteten Antikörper, der in anderen Versuchen gefunden wurde (RICKEN 1965 a, b). RICKEN hält eine immunologische Fehlsteuerung durch den Thymus für möglich, die sich gegen Muskel- und/oder Synapsenprotein richtet.

Erneute Schübe oder die Erstmanifestation der MG nach einer Thymektomie beweisen aber, daß diesem Organ nicht die einzige Rolle in dem Autoimmungeschehen zukommt (SIMPSON 1960). BURNET (1962) nimmt an, der Thymus sei verantwortlich für die Ausbildung des "immunologischen Programms" des Körpers. Jedenfalls zerstört er normalerweise Antikörper (Auto-Antikörper), die gegen körpereigene Gewebe gerichtet sind. Es ist aber anzunehmen, daß einige Zellen doch mit Antigenen reagieren können und zu irgendeinem Zeitpunkt aus

dem Thymus auswandern. Das könnte die Verschlechterung und Erstmanifestation, die in einem Teil der Fälle nach Thymektomie auftreten, erklären.

RICKEN und Mitarbeitern (1962/1965) gelang es, mit einem Immunofluoreszenztest und einer KBR Antikörper in Myasthenieseren nachzuweisen, die gegen menschliche Skelettmuskulatur, genauer gesagt, gegen Proteine des kontraktilen Elements im Muskel, gerichtet sind. Bei einigen Seren, die von schwer und zur Progredienz neigenden Kranken stammten, konnte außerdem der Nachweis von Auto-Antikörpern erbracht werden. Diese Befunde wurden von FISCHER, MERTENS (1965) und OSSERMANN und Mitarbeitern (1965) erhärtet, denen es ebenfalls gelungen ist, mit Hilfe eines Fluoreszenztestes im Serum von Myasthenikern Antikörper nachzuweisen, die gegen Skelettmuskulatur gerichtet sind.

Das Auftreten dieser Antikörper gegen körpereigenes Gewebe, zusammen mit der meist bestehenden Hypergammaglobulinämie, machen es wahrscheinlich, daß im Falle des myasthenischen Syndroms ein breites Immungeschehen vorliegt. Dafür sprechen ebenfalls die Tatsachen, daß die MG mit anderen Autoimmunerkrankungen vergesellschaftet vorkommt und Remissionen und Verschlechterung einander ablösen.

Freilich stellen alle diese Befunde keinen endgültigen Beweis einer Autoimmungenese der Myasthenie dar, solange es nicht gelingt, das auslösende Antigen zu isolieren.

2. Die motorische Endplatte

I. Physiologie der neuromuskulären Übertragung

Die MEP stellt das Bindeglied zwischen motorischem Nerven und Skelettmuskelfaser dar. Die Übertragung des Nerven-AP auf den Muskel erfolgt an der MEP durch einen humoralen Mechanismus, wobei das ACH als Überträgerstoff dient (DALE 1935; DALE, FELDBERG und VOGT 1936). Die MEP stellt eine rein cholinerge Synapse dar und entwickelt, im Gegensatz zu neuro-neuronalen Synapsen, keine inhibitorischen Endplattenströme. Die MEP, ein wesentlich größeres Organ als die zentralen Synapsen, besteht aus den Terminalaufzweigungen der motorischen Nerven (synonym mit Nervenendigung: im englischen Schrifttum ist der präsynaptische Teil des Endknopfes mit einbegriffen), deren Ende als Endknopf oder präsynaptischer Teil der MEP mit der Muskeloberfläche in Kontakt tritt. In den Nervenendigungen ist eine große Anzahl an Mitochondrien enthalten, die mit ACH angefüllt sind (ECCLES 1964). Der Endknopf ist vom postsynaptischen Teil der MEP durch einen etwa 500 Å breiten Spalt getrennt (COUTEAUX 1958; ECCLES 1964). Die postsynaptische Membran, die fest in der Muskelfaseroberfläche verankert ist, besitzt eine gefältelte Oberfläche, so daß die aktive Fläche auf etwa das Dreifache vergrößert wird (COUTEAUX 1958). Die Ausklinkung des fortgeleiteten MAP erfolgt am Rande der Membran, wenn ein überschwelliges EPP vorhanden ist. Von diesem morphologischen Begriff der postsynaptischen Membran muß ein funktioneller abgegrenzt werden, der als ACH-empfindliche Membran definiert ist. Diese kann unter bestimmten Voraussetzungen - z.B. chronischer Denervierung - vergrößert sein.

Die Aufgabe der MEP besteht darin, mit Hilfe des ACH (ein gleicher Mechanismus findet sich bekanntlich auch

an anderen Synapsen) die am Synapsenspalt unmögliche elektrische Depolarisierung zu überbrücken (DALE 1935).

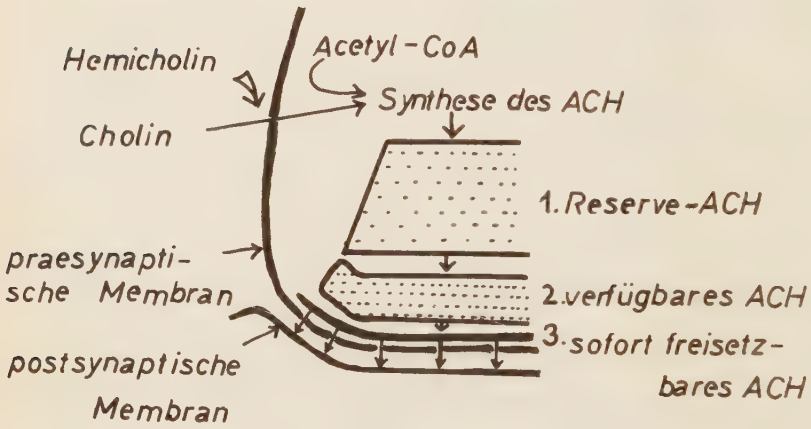


Abb. 1: Schematische Darstellung des ACH-Stoffwechsels in einer motorischen Nervenendigung. Nach BIRKS, MACINTOSH (1961) und DESMEDT (1966).

Das ACH wird in den Nervenendigungen synthetisiert (Abb. 1). Es entsteht aus Acetyl-CoA und Cholin unter Mitwirkung der CH-Acetylase, wobei ATP verbraucht wird und Mg-, K- und Ca-Ionen als Katalysatoren dienen. Das ACH wird wahrscheinlich an einen hypothetischen Trägerstoff gebunden und in einer Depotform (synonym mit Reserve-ACH) gespeichert (DE ROBERTIS 1964; DESMEDT 1966). Die Depotform liegt in submikroskopischen Vesikeln oder "Quanten" vor, deren Anzahl pro Nervenendigung beim Gesunden etwa 218 000 bis 220 000 betragen dürfte (ELMQUIST, HOFFMANN 1964). Der Durchmesser eines derartigen Vesikels wird mit 500 Å angegeben (DEL CASTILLO, KATZ 1956).

Um an seinen Wirkort zu gelangen, muß das ACH aus dem Endknopf freigesetzt werden. Einige Forscher (DESMEDT, ELMQVIST 1965) vertreten die Ansicht, daß das ACH von der Depotform über ein "verfügbares" in ein "sofort freisetzbares" ACH überführt wird, wobei die Vesikelstruktur erhalten bleibt (DEL CASTILLO, KATZ 1956; KATZ 1962; ECCLES 1964). Andere Untersucher haben festgestellt, daß die Vesikel palisadenförmig an der inneren Oberfläche der Endknöpfe angeordnet sind (BIRKS, HUXLEY, KATZ 1960). BIRKS nimmt an, daß ein mikrotubuläres System in der Endigung vorliegen müsse, in dem die ACH-Vesikel oder andere ACH-Komplexe an die Oberfläche gelangen (BIRKS 1966).

Die Depolarisation, die an der präsynaptischen Membran auf einen Nervenimpuls hin erfolgt, löst eine selektive Permeabilitätssteigerung für Na- und K-Ionen aus, und ACH-Moleküle werden aus dem Endknopf ausgestoßen. Diese diffundieren durch den synaptischen Spalt und verbinden sich mit einem Rezeptorprotein der postsynaptischen Membran. Derart wird eine nicht selektive Permeabilitätssteigerung für alle Ionensorten an der postsynaptischen Membran hervorgerufen, und es erfolgt dort eine lokale Depolarisation, das EPP (SCHAEFER, HAAS 1939; ECCLES, KATZ, KUFFLER 1941). Dieses EPP ist ein graduelles, nicht fortgeleitetes Depolarisationspotential von 20-30 msec Dauer. Es strebt dem Nullwert des Membranpotentials zu, kommt also einem Kurzschluß der postsynaptischen Membran gleich. Wenn das EPP einen kritischen Schwellenwert von 40 mV erreicht, wird ein fortgeleitetes AP erzeugt. Dazu sind nach DESMEDT mindestens 100 synchron freigesetzte ACH-Quanten erforderlich.

Aber auch im Ruhezustand werden an den Endknöpfen dauernd geringe ACH-Mengen freigesetzt, die an der postsynaptischen Membran die sogenannten MEPP bewirken. Diese besitzen eine Frequenz von 1/sec und eine Amplitude von 0,5-1 mV. Sie stellen unterschwellige EPP dar und können mit intrazellulären Mikroelektroden lokal abgeleitet werden (FATT, KATZ 1951).

Normalerweise wird die Aktion des ACH an der postsynaptischen Membran in wenigen Mikrosekunden beendet. Zwischen den Falten der Membran spaltet das Enzym ACH-Esterase den Überträgerstoff in Cholin und Acetat (NACHMANSOHN 1955). Über die Resynthese und über eine mögliche Rückwanderung der beiden Stoffe in die Nervenendigung besteht heute noch keine sichere Vorstellung.

Auf die vielfältigen, komplexen Ionenwirkungen auf den nm Übertragungsmechanismus in diesem Rahmen einzugehen, erscheint nicht erforderlich, da sie für die pathogenetischen Zusammenhänge des myasthenischen Syndroms wohl kaum verantwortlich gemacht werden können.

II. Pathophysiologie beim myasthenischen Syndrom

M. WALKER hatte, wie oben bereits erwähnt, auf eine krankhafte Veränderung der MEP als Ursache der myasthenischen Schwäche aufmerksam gemacht. Seither ist immer wieder mit verschiedensten Methoden versucht worden, diesen Defekt genau zu ermitteln. Wir müssen jedoch im voraus betonen, daß trotz zahlreicher Bemühungen bis heute noch kein endgültiger Beweis erbracht werden konnte.

Beachtung verdienen die vergleichenden Versuchsreihen von GROB, JOHNS und HARVEY (1955), die an Gesunden und Myasthenikern durchgeführt wurden. Sie injizierten ACH oder Cholin intraarteriell und prüften mit Hilfe indirekter Muskelreizung die Wirkung dieser Pharmaka auf die MEP. Anschließend gaben sie erneut ACH oder eine ACHE (Neostigmin) und wiederholten die Funktionsuntersuchung. Dabei fanden sie bei allen Gesunden und bei wenigen Myasthenikern einen Depolarisationsblock, der durch die Zweitinjektion verstärkt wurde. Die meisten Myastheniker reagierten jedoch mit einem Kompetitiven Block. Das bedeutet, daß nach Art des MWG Neostigmin oder ACH die nm Übertragung

wieder verbessern konnten. Ein anderer Teil der Myasthenie-patienten reagierte indes ausgesprochen unempfindlich auf die Erst- und Zweitinjektion (Unempfindlichkeitsblock). Nach Ansicht der Autoren würde dieser Unempfindlichkeits-block dem klinisch zu beobachtenden Zustand der "cholinergischen Krise" entsprechen. Aus den Befunden der Versuche schlossen GROB, JOHNS und HARVEY, der Defekt müsse an der postsynaptischen Membran zu suchen sein. Dabei könnten entweder abnorme subsynaptische ACH-Rezeptoren oder aber eine abnorme Rezeptor-Überträgerstoff-Verbindung für die Beeinträchtigung der normalen Übertragung vorliegen. Diese Hypothese des postsynaptischen Defektes hielt sich etwa bis zum Ende der 50er Jahre. Bald jedoch gelang es (LOCKE 1961b, ELMQVIST, HOFFMANN u.a. 1964), mit langwirkenden Analogen des ACH (Decamethonium und Carbachol) nachzuweisen, daß die postsynaptischen EP-Membranen beim Myastheniker völlig normal reagieren. Dehalb richtete man das Augenmerk auf die anderen Teile der MEP. Histochemische Befunde (COËRS 1961) und Serumuntersuchungen (WILSON, MAW, GEOGHEGAN 1951) brachten keinerlei Beweis einer pathologischen Aktivität der ACH-Esterase.

In den letzten Jahren sind verschiedene Theorien über einen präsynaptischen Defekt in den Vordergrund getreten. BIRKS und MAC INTOSH (1961), DESMEDT (1966) u.a. vermuten eine mangelhafte ACH-Synthese als Ursache der Übertragungsschwäche. Dabei soll ein hemicholinartiger Hemmkörper die Synthese unterdrücken. Im Tierexperiment (SCHUELER 1955; DESMEDT 1957) war es gelungen, den ACH-Aufbau in der Nervenendigung vollständig zu unterdrücken. Ob allerdings der Hemmkörper im Blut kreiste oder fälschlicherweise in das ACH-Molekül eingebaut würde, blieb unbeantwortet. Nachgewiesen wurde indes, daß mit Hemicholin behandelte Muskeln bei elektrischer Dauerreizung bald eine völlige ACH-Entblößung aufweisen (DESMEDT 1958).

Andere Autoren gelangten zu der Auffassung, daß möglicherweise anstelle des ACH ein anderer Überträgerstoff (acety-

liertes Tri-Äthylcholin) freigesetzt würde, der dann nicht in der Lage wäre, an der postsynaptischen Membran zu reagieren (BURGEN, BURKE, DESBARATS-SCHONBAUM 1956; BOWMAN, RAND 1961).

Auch die Möglichkeit einer direkten Acetylase-Inaktivierung durch einen hypothetischen Hemmkörper ist in Erwägung gezogen worden (TORDA, WOLF 1943, 1945; DESMEDT 1958).

Nach ELMQVIST, HOFFMANN u.a. (1964) besteht ein verminderter Gesamtquantengehalt an Reserve- und verfügbarem ACH in der myasthenischen Nervenendigung. Auf Grund von Hemicholinversuchen konnte festgestellt werden, daß der ACH-Quantengehalt einer Endigung beim Myastheniker gegenüber der Norm auf etwa 187 000 verringert ist. Ob das als Resultat einer verminderten Synthese oder als Folge einer gestörten Einbaufähigkeit des ACH in die Vesikel (DE ROBERTIS) anzusehen ist oder ob die Vesikel als solche verkleinert sind (ELMQVIST 1965), konnte bisher nicht klargestellt werden. Für die letztgenannte Auffassung sprechen jedenfalls die Befunde der erniedrigten MEPP (auf 1/5 des Normalen), die mit Mikroelektroden an myasthenischen Endplatten abgeleitet wurden (ELMQVIST, HOFFMANN, KUGELBERG, QUASTEL 1964).

III. Elektrische Reizung beim myasthenischen Syndrom

Nachdem die Physiologie der MEP und die pathophysiologischen Ereignisse der Myasthenie dargelegt worden sind, soll im folgenden kurz darauf eingegangen werden, wie im EMG-Bild das Krankheitsgeschehen sichtbar gemacht werden kann.

a) Mit Hilfe eines einfachen Versuches läßt sich beweisen, daß die myasthenische Störung in der MEP liegt. Man reizt den N. ulnaris am Handgelenk (iterative Reize). Gleichzeitig werden die NAP am Ellenbogen (antidrome Leitung), das EMG an der Hypothenarmuskulatur und ein isometrisches Myo-

gramm derselben abgeleitet. Beim Myastheniker kann die NAP-Amplitude die ganze Zeit über unverändert registriert werden, während die Reizantworten im EMG und Dynamogramm - im Gegensatz zum Gesunden - sukzessive, abhängig vom Schweregrad der Krankheit, abfallen (STRUPPLER 1966). In einem solchen Versuch bleibt auch die NLG konstant (DESMEDT 1961).

Da bei direkter Muskelreizung die AP-Amplituden nicht abnehmen, muß man schließen, daß das schwächste Glied in der Übertragungskette an der nm Verbindung, also der MEP, zu suchen ist.

b) Reizt man einen myasthenischen Muskel indirekt mit sehr niedrigen Frequenzen, etwa 0,1 Imp/sec, so bleiben im allgemeinen die Amplituden der Muskel-AP konstant.

c) Bei Reizfrequenzen zwischen 1-40 Imp/sec kommt es nach einigen unveränderten Potentialen oder auch sofort zu einer kumulativen oder Sofortdepression der Amplituden, die bei längerer Reizung wieder verschwindet oder teilweise ausgeglichen wird (Abb. 2).

d) Höhere Frequenzen, etwa bis 50 Imp/sec, bewirken eine Sofortdepression, der sich eine unterschiedlich lang dauernde Facilitierung (synonym mit posttetanischer Potenzierung) anschließt. Diese wird bei fortgesetzter Reizung von einem nm Übertragungsblock abgelöst. Die AP-Amplituden nehmen wieder ab (posttetanische Erschöpfung, synonym mit exhaustion, synonym mit Spätdepression). Die posttetanische Potenzierung ist auch bei Gesunden auszulösen, jedoch schwächer ausgeprägt.

e) Bei Reizfrequenzen von mehr als 50 Imp/sec läßt sich in der Regel bald ein starker oder totaler Block erkennen, der die posttetanische Potenzierung nicht mehr in Erscheinung treten läßt (Abb. 3).

Wir erkennen also, daß ein entscheidender Faktor für das Entstehen eines nm Blockes durch die Reizfrequenz gegeben ist. Aber auch der Schweregrad der Krankheit und der Sättigungsgrad der MEP mit ACHE bestimmen den Zeitpunkt des Auftretens der nm Übertragungsstörung.

Eine Erklärung für dieses eigenartige Verhalten des myasthenischen Muskels bietet sich an (DESMEDT 1966). Danach soll die mengenmäßig kleine Fraktion des "sofort freisetzbaren ACH" die wenigen konstanten Potentiale am Anfang bewirken. Die Sofortdepression rühre dann von einer Beeinträchtigung des ACH-Transportes aus der "verfügbaren Fraktion" in Richtung Synapsenoberfläche her. Dieser Mechanismus komme im Laufe der Reizung in Gang, so daß eine teilweise oder vollständige Erholung der Potentiale für gewisse Zeit möglich sei.

Die posttetanische Potenzierung sei auf eine Erleichterung der ACH-Wanderung und -Ausschüttung (durch den Tetanus erzeugt) zurückzuführen. Dieser verbesserten ACH-Ausschüttung folgt jedoch eine Entleerung des ACH-Reservoirs. Denn der Gesamtquantengehalt des Depot-ACH ist beim myasthenischen Muskel vermindert, und die Synthese kann mit dem verbrauchten ACH nicht Schritt halten. Die Erholung nach der exhaustion hängt demnach in erster Linie von der Resynthese des ACH ab.

Ein Wort muß in diesem Zusammenhang noch über das EATON-LAMBERT-Syndrom gesagt werden. Wie bereits erwähnt, gehört es nur am Rande zum myasthenischen Syndrom. Im EMG finden wir bei iterativer Reizung anfangs prinzipiell kleine Potentiale, die mit andauernder Reizung aber sukzessive zunehmen. Dieses Phänomen ist auch bei sehr hohen Reizfrequenzen anzutreffen (Abb. 4). Die Ursache dieser Bahnungsbereitschaft ist bisher nicht geklärt worden. Es gilt als ziemlich sicher, daß hier ein anderer Mechanismus als bei der Myasthenie zugrunde liegt.

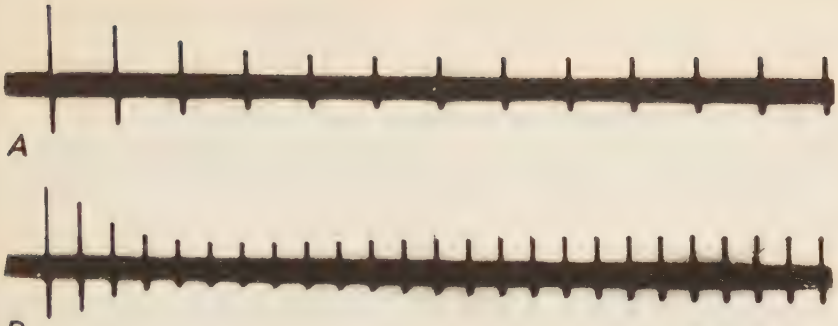


Abb. 2

50 msec

Abb. 3

50 msec

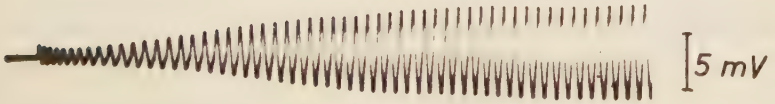


Abb. 4

50 msec

Abb. 2: OF-Ableitung (belly-tendon) eines myasthenischen Muskels (Hypothenar) während Reizung des N. ulnaris (nicht-isolierte Nadelelektroden, Rechteckimpulse von 0,2 msec Dauer). Reizfrequenzen von 18 Imp/sec (A) und 35 Imp/sec (B). Man erkennt deutlich die Sofortdepression sowie das folgende Einpendeln der Potentiale auf ein mittleres Niveau.

Abb. 3: Gleiche Versuchsanordnung wie in Abb. 2. Reizfrequenzen von 50 Imp/sec (A) und 100 Imp/sec (B). Man erkennt bei 50 Imp/sec einen deutlichen Potentialabfall und einen totalen nm Übertragungsblock bei doppelter Reizfrequenz von 100 Imp/sec.

Abb. 4: Versuchsanordnung wie in ABB. 2. Bei einer Reizfrequenz von etwa 100 Imp/sec sieht man im Gegensatz zur myasthenischen Reaktion eine hochgradige posttetanische Potenzierung.

C EXPERIMENTELLER TEIL

3. Messung der motorischen Latenzzeit und des Muskelaktionspotentials (MAP)

Vorbemerkungen

Auf S.21 wurde geschildert, daß kein Anzeichen dafür vorhanden ist, die NLG oder Amplitudenhöhe des motorischen Nerven des Myasthenikers könne in irgendeiner Weise verändert sein. Dieser Frage wird seit einigen Jahren intensiv nachgegangen (PRESWICK 1965/66, CATHALA 1966). Auch der Amplitudenform im EMG myasthenischer Muskeln wird erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt (LOCKE 1961 a und b). Wir sind diesen beiden nicht geklärten Problemen nachgegangen und haben versucht, unter genau definierten Bedingungen eine beweiskräftige Antwort zu finden.

Zunächst soll kurz auf die beiden in diesem Zusammenhang wichtigsten Arbeiten eingegangen werden, bevor unsere eigene Versuchsserie zur Darstellung kommt.

I. Fraktionierung der motorischen Einheit

Zwei interessante Versuchsserien beschäftigen sich mit der Fraktionierung (Aufsplitterung) der ME (LOCKE 1961 a und b). Die Vorderwurzeln von Spinalnerven an Ratten wurden freigelegt, und die Wurzelfilamente elektrisch gereizt. Die MAP wurden mit Hilfe zweier dicht benachbarter Cu-Elektroden - die direkt auf den Muskel aufgelegt wurden - abgeleitet. So war es möglich, Potentiale einzelner ME zu registrieren.

LOCKE ging bei der Versuchsdurchführung folgendermaßen vor:

1. Mit Einzelreizen (3-fache Schwellenreizstärke) wurden AP erzeugt, deren Amplitudenhöhe als Bezugspunkt für die folgenden Werte gewählt wurde.

2. Die Wirkung eines Tetanus auf die nm Übertragung wurde mit gleichen Testreizen untersucht.

3. Die Übertragung an der MEP wurde mit Decamethonium oder Curare blockiert; anschließend wurde mit
   a) einzelnen Testreizen (1 Imp/sec)
   b) Testtetani und folgenden Testreizen
   die Wirkung auf die Muskel-AP geprüft.

4. Die Auswirkung eines Tetanus auf die motorische Latenzzeit - vom Reizeinbruch bis zur AP-Spitze - wurde festgestellt.

An Ergebnissen konnte verzeichnet werden:
Versuch 2 ergab kleine Amplitudenschwankungen nach den Testreizen, die jedoch nach spätestens 30 sec wieder ausgeglichen waren.

Versuch 3a zeigte in allen Fällen einen Abfall der Spitzenamplituden der Muskel-AP. Dieser erfolgte graduiert oder schrittweise. Die Erholung ging in gleicher Weise, nur umgekehrt vor sich. Die Latenzzeit zwischen Reizeinbruch und Beginn des Muskel-AP nahm durchschnittlich um 0,5 msec zu, jene vom Reizeinbruch zur Spitze des Potentials dagegen zwischen 0,5-2,0 msec. Auch Form und Dauer der AP veränderten sich. Sie wurden flacher, nahmen polyphasische Gestalt an, und ihre Gesamtdauer nahm zu.

Mit Versuch 3b konnte gezeigt werden, daß ein Testtetanus in der Lage ist, eine bestehende Übertragungshemmung wieder zu verringern. Er wirkte in allen Fällen bahnend auf die nm Übertragung. Im EMG-Bild wurde eine rapide Zunahme der Potentialhöhe beobachtet. An EP mit totalem Übertragungsblock konnte nach dem Tetanus wieder ein Potential registriert werden.

Versuch 4 zeigte in allen Fällen, abgesehen von den unterschiedlichen Amplitudenveränderungen, eine Zunahme der motorischen Latenzzeit.

II. Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit

In seiner experimentellen Arbeit "The myasthenic reactions" berichtet PRESWICK (1965) über eine auffällige Zunahme der motorischen Latenzzeit, die er neben Amplitudenveränderungen bei Myasthenikern gefunden hat.

Er reizte den N. ulnaris am Handgelenk mit bipolaren Silberelektroden (Durchmesser 1 cm, Abstand zwischen den beiden Polen 4 cm) mit Rechteckimpulsen von 0,3-0,5 msec Dauer. Die AP des M. abductor digiti quinti wurden nach der belly-tendon-Methode mit OF-Elektroden abgeleitet. Die Reizfrequenz variierte zwischen 10, 20, 30 und 40 Imp/sec. In etlichen Fällen wurde ein Tensilon-Test durchgeführt. Nach Novocainblock des Nerven trat distal eine Temperaturerhöhung auf, die intramuskulär mit einem Thermoelektrodenpaar registriert wurde. In allen Versuchen waren die Finger und die Hand mit einem nicht dehnbaren Band fixiert. Außer Myastheniepatienten wurden gesunde Vergleichspersonen untersucht.

a) Ergebnisse an Gesunden:

Ein tetanischer Reiz bewirkte ein Anwachsen der motorischen Latenz bis zu 1,2 msec - abhängig von Frequenz und Dauer der Reizung. Ischämie und Abkühlung verstärkten den Effekt.

Tetanische Reizung des N. medianus (40 Imp/sec) über 20 sec Dauer und Ableitung des NAP über dem Ellenbogen zeigte einen leichten Amplitudenabfall und eine Zunahme der Dauer desselben.

Ein Leitungsblock des Nerven erhöhte die Extremitätentemperatur auf die des Körperkerns. Hierbei zeigte sich bei Reizung des N. ulnaris eine Verkürzung der motorischen Latenz und eine Abnahme der MAP-Amplitude mit partieller Desynchronisation. Ischämie (30 min andauernd) des Armes beeinträchtigte die nm Übertragung nicht.

b) Ergebnisse an Myasthenikern:

Die oben beschriebenen Reizfrequenzen kamen zur Anwendung. Dabei wurden jeweils das erste und das letzte Muskel-AP einer Reizserie fotografiert. Eine signifikante Zunahme der motorischen Latenzzeit wurde in allen Fällen deutlich. Am Ende der Reizserie mit 10 Imp/sec war eine sichtbare Facilitierung nachweisbar, am Ende der 40-Imp/sec-Reizserie konnten keine MAP mehr registriert werden. Eine tetanische Reizfolge von 30 Imp/sec und 20 sec Dauer ließ die motorische Latenz auf 3,8 msec anwachsen, während beim Gesunden maximal 1,2 msec gefunden worden waren.

Bei erhöhter Extremitätentemperatur fiel die nm Übertragungsfähigkeit langsamer ab. Künstliche Ischämie bewirkte nach 10-20 min (abhängig vom Schweregrad der Krankheit) ein Absinken der nm Übertragung. Wenn gleichzeitig die Temperatur erhöht wurde, war der Effekt des Tetanus weniger stark ausgeprägt, die Erholung erfolgte langsamer.

Der Tensilontest verhinderte zwar den Amplitudenabfall, beeinträchtigte jedoch nicht das Anwachsen der motorischen Latenz.

III. Eigene Latenzmessungen

a) Methodik

In dieser Testserie kamen 4 gesunde Personen (eine davon zweimal) und 7 Myastheniker (1 Patientin zweimal) zur Untersuchung. An einigen Patienten dieser Reihe und an 12 anderen Patienten (vgl. S. 48) wurde ein Tensilontest mit 5 mg Tensilon i.v. durchgeführt.

Der N. ulnaris wurde am unteren Armdrittel mit Hilfe zweier Nadelelektroden gereizt, wobei mit Ausnahme einiger Positionsversuche grundsätzlich supramaximale Rechteckreize (0,2 msec Dauer) benutzt wurden. Die Ableitung der Muskel-AP erfolgte in den meisten Fällen gleichzeitig an der

fixierten Hand nach zwei Methoden: Bipolare isolierte Kupferdrahtelektroden wurden nach Lokalanästhesie möglichst nahe am Innervationspunkt des M. abductor digiti quinti in den Muskel eingeführt. Das Ende der Elektrode war um 5mm umgebogen, so daß eine konstante Lage gewährleistet war, und 1/2mm der Elektrodenspitze war abisoliert. Pseudounipolare Hautelektroden (Silberplättchen) wurden an verschiedenen Punkten der Hand befestigt, nachdem die besten Ableitbedingungen in Positionsversuchen ermittelt worden waren. Die Registrierung der abgeleiteten Potentiale erfolgte in allen Fällen sowohl auf fortlaufendem Bild (Disa-Oscillograph) als auch auf stehendem Bild (Knott-Oscilloscop).

b) Positionsversuche

Zunächst haben wir versucht, mit mehrfach variierten Lokalisationen der Hautelektroden möglichst konstante Ableitbedingungen zu ermitteln. Folgende Elektrodenpositionen kamen dabei zur Anwendung:

Gesund: Drahtelektrode: Immer am Innervationspunkt.
Hautelektrode:

Fingerspitze (des 5. Fingers)	-	3 cm distal vom Innervationspunkt (Pos.
Fingerspitze " " "	-	Grundglied des 5. Fingers (Pos.I
Fingerspitze " " "	-	Innervationsp. (Pos.II
Innervationspunkt (Abductor digiti quinti)	-	Grundglied d.5.F.(Pos.I
Innervationspunkt (Abductor digiti quinti)	-	1 cm distal vom Innervationspunkt (Pos.
Innervationspunkt (Abductor digiti quinti)	-	Daumen (Pos.V

Myastheniker: Drahtelektrode: Immer am Innervationspunkt
Hautelektrode: 3 mal Position III
5 mal Position IV

c) Ergebnisse:

Bestimmung günstiger Hautelektrodenpositionen - Messung der Latenzzeit unter variierten Bedingungen

Die Position I der Hautelektrode wurde nach einigen Vorversuchen nicht in die Serien aufgenommen, da die registrierten Potentiale sich kaum von denen der Position II unterschieden. Dasselbe geschah mit Position VI, da bei ihr die Potentiale teilweise stark polyphasische Form aufwiesen und in der Regel gegenüber den anderen Ableitungen deutlich verkleinert waren (Abb. 5 und 6).

Abb. 5: Schematische Darstellung der Ableitpositionen der OF-Elektroden an der Hand. Schraffiert eingezeichnet der M. abductor digiti V mit Innervationspunkt. Rechts die zu den Positionen gehörenden Potentialformen bei supramaximaler Reizung des N. ulnaris. Auffällig sind die steilen Anfangswellen der Potentiale in Pos. III - V, während in Pos. I, II und VI Vorschwankungen die Latenzzeitmessung erschweren. Bemerkenswert ist auch die Polyphasie der Potentiale in den zuletzt genannten Positionen.

Abb. 6: Gesunde VP. Gegenüberstellung von Pos. III (A) und Pos. VI (B). Auf beiden Bildern stellt die obere Zeile das OF-Potential dar, die untere Zeile das intramuskulär abgeleitete Potential. Beachte die steile Anfangswelle des Potentials in Pos. III und die Vorschwankung in Pos. VI, die die Latenzmessung erschwert.

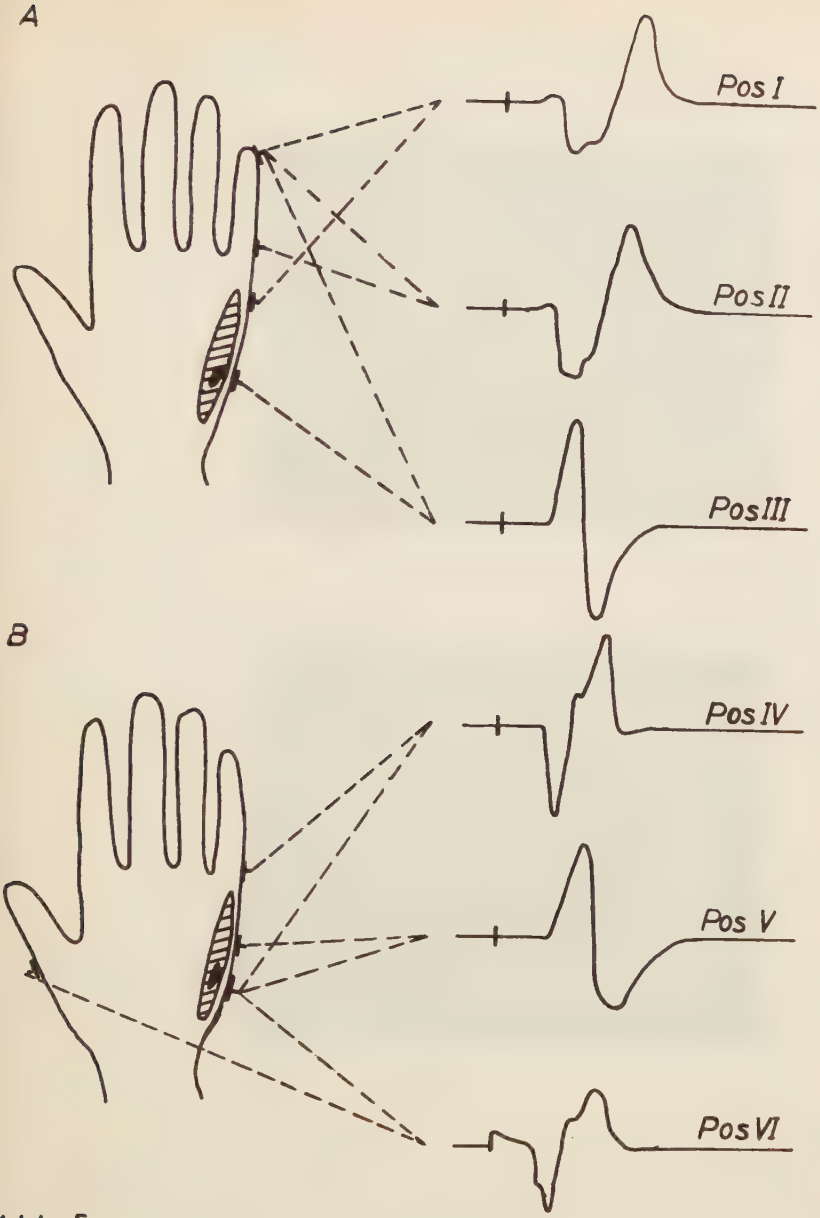
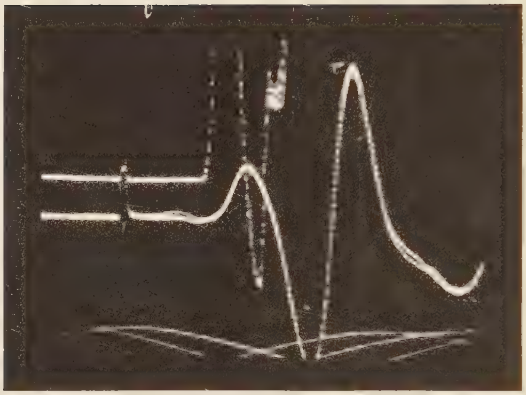
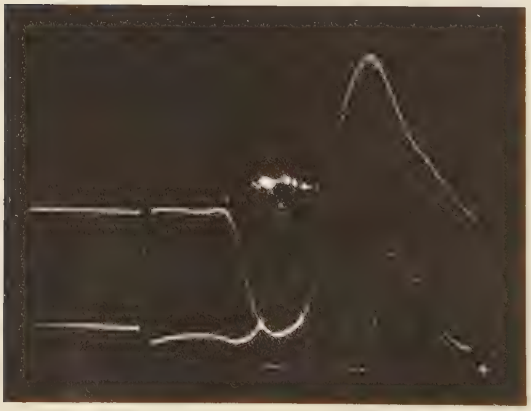


Abb. 5



A



B

Abb. 6

Die folgenden Tabellen (1 und 2) geben eine Gegenüberstellung der Latenzzeiten, die bei supramaximaler und inframaximaler Reizung an verschiedenen Positionen gefunden wurden.

Tab. 1: Supramaximale Reize (1 Imp/sec, 10 sec Dauer):

Position	Zahl der Ableitungen	Latenzzeit(msec) Draht	Haut	Schwankungsbereich Draht	Haut
II	4	2,8-3,2	2,9-4,6	0,4	1,7
III	4	2,5-3,5	2,5-2,9	1,0	0,4
IV	2	2,2-3,4	2,3-3,9	1,2	0,6
V	3	2,7-3,4	2,8-3,0	0,7	0,2

Tab. 2: Inframaximale Reize (1 Imp/sec, 10 sec Dauer):

II	4	3,0-3,2	3,0-4,4	0,2	1,4
III	4	2,8-3,6	2,9-3,9	0,8	1,0
IV	2	3,4	2,9	-	-
V	3	2,7-3,5	3,0-3,1	0,8	0,1

Diese wie die folgenden Messungen wurden ausschließlich an gesunden VP durchgeführt, um günstige, möglichst konstante Positionen zu finden und Bezugswerte für die späteren Latenzmessungen an Myasthenikern zu gewinnen.

Ein Vergleich identischer Positionen an verschiedenen Personen ergab bei supra- und inframaximaler Reizung folgende Ergebnisse: In allen Fällen fanden sich nur minimale Latenzzeitveränderungen in Position II, wenn die Reizung zunächst mit supramaximaler und 3 min später mit inframaximaler Reizstärke durchgeführt wurde. An der Drahtelektrode

ließ sich im Mittel eine Verlängerung der Latenzzeit (Messung von Reizeinbruch bis zum Fußpunkt des Potentials) von 0,15 msec feststellen, an der Oberflächenelektrode zweimal (von 4 Ableitungen) eine Verlängerung von jeweils 0 1 msec, an den beiden anderen eine Verringerung von 0,1 und 0,2 msec. In den Ableitungen III-V bot sich grundsätzlich das gleiche Bild: Bei inframaximaler Reizung im Anschluß an die supramaximale fanden sich geringe oder keine Latenzveränderungen. Ein Beispiel für das eben Gesagte findet sich in Abb. 7. Die Latenzzeit bei inframaximaler Reizung ist praktisch gegenüber der supramaximalen Reizung unverändert. Jedoch fallen eine Abflachung des AP-Anstiegwinkels und eine Amplitudenverminderung bei inframaximaler Reizung auf.

Ergebnisse von Einzelreizen vor und nach Tetanus am Gesunden: In Pos. III der OF-Elektrode wurde an einer gesunden Versuchsperson die Wirkung einer tetanischen Reizfolge (50 Imp/sec, 20 sec Dauer) auf die motorische Latenzzeit geprüft. Je ein Einzelreiz wurde unmittelbar vor und nach dem Tetanus appliziert. Es ergab sich, daß die Latenzzeit durch den Tetanus praktisch nicht verändert worden war.

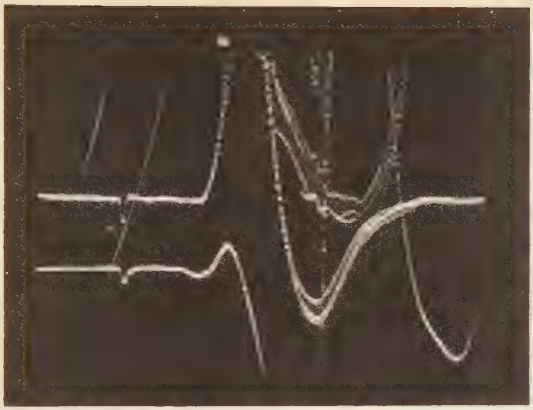
Ergebnisse nach tetanischer Reizung am Myastheniker:

Nach den geschilderten Vorversuchen prüften wir die Latenzzeiten und MAP-Form an mehreren Myastheniepatienten.

Die erste Patientin litt seit Jahren an generalisierter Myasthenie. Sie hatte zwei Tage lang vor Beginn der Untersuchung keine ACHE mehr eingenommen. In Abständen von zwei Stunden wurden tetanische Reize verabfolgt. Eine halbe Stunde nach dem ersten Tetanus und unmittelbar vor dem zweiten

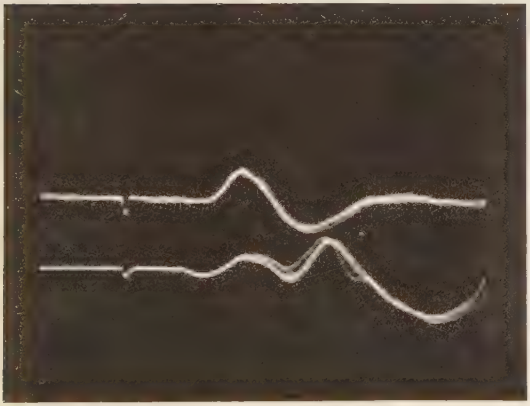
---

Abb. 7: Gesunde VP. Supramaximale (A) und inframaximale (B) Reizung am N. ulnaris. Auf beiden Bildern stellt die obere Zeile das OF-Potential in Position III dar, während auf der unteren Zeile das intramuskulär abgeleitete Potential zu sehen ist. Bei inframaximaler Reizung (B) sind eine Amplitudenverminderung und eine Abflachung des Potentialanstiegs erkennbar. Dadurch ergibt sich eine Erschwerung der Latenzzeitmessung



A

2 msec



B

2msec

Abb. 7

wurden je zwei Einzelreize gesetzt, um Latenzzeit und Potentialform zu kontrollieren. Die Hautableitung fand in Position IV statt. Die anderen Versuchsbedingungen entsprachen den oben beschriebenen. Die Ergebnisse werden auf den Abb. 8 - 11 verdeutlicht: Der erste tetanische Reiz hatte eine ausgeprägte Amplitudendepression sowie eine Abnahme der Potentialdauer zur Folge; bei der Tiefenableitung sanken die Potentiale schneller ab als bei der OF-Ableitung (wie auch im fortlaufenden Bild registriert werden konnte). Schließlich war eine Formveränderung der Initialwelle zu bemerken. Deren Steilheit nahm mit zunehmender Reizdauer ab. Die Betrachtung von Abb. 9 und 10 erlaubt den Rückschluß auf eine ungehinderte nm Übertragungsfähigkeit zum Zeitpunkt der Einzelreize.

Der zweite Tetanus erzeugte im wesentlichen dieselben Veränderungen wie der vorausgegangene.

Abb. 8-11: Patientin mit generalisierter MG. Kombinationsversuch von Tetani und Einzelreizen. Die oberen Zeilen in allen Abbildungen stellen die OF-Ableitung in Pos. IV dar, die unteren die intramuskuläre Ableitung.

Abb. 8: Ein Tetanus von 30 Imp/sec und 20 sec Dauer wurde am N. ulnaris mit supramaximaler Reizstärke appliziert. Es fällt eine rasche Amplitudenabnahme sowie eine Potentialverkürzung in beiden Ableitungen auf.

Abb. 9 u. 10: Darstellung der MAP nach je zwei supramaximalen Einzelreizungen im Anschluß an den Tetanus (1/2 h und 2 h später). Die Ausgangshöhe der Potentiale ist in beiden Fällen wieder erreicht.

Abb. 11: Unmittelbar nach den letzten Einzelreizen folgte ein neuer Tetanus (50 Imp/sec und 20 sec Dauer). Gleicher Potentialverlauf wie während des ersten Tetanus. Die Verminderung der Amplitude mit Abflachung des Potentialanstiegs darf nicht mit einer Latenzverlängerung gleichgesetzt werden.

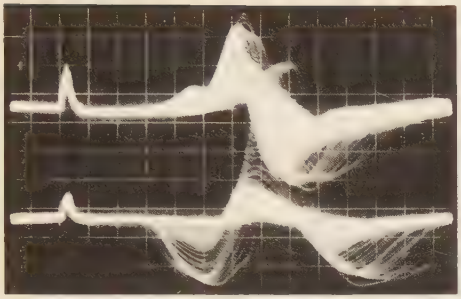


Abb. 8

Abb.9

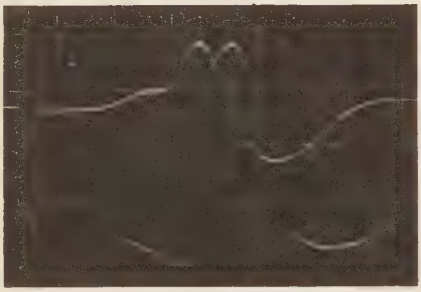


Abb.10

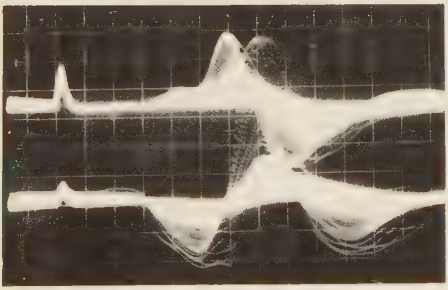


Abb.11

2msec

Die zweite Patientin hatte keine so schwere Myasthenie, konnte aber klinisch nur ungenügend durch Mestinon kompensiert werden. Drei tetanische supramaximale Reizserien (50 Imp/sec und 5 oder 10 sec Dauer, zeitlicher Abstand jeweils 10 min.) wurden gegeben. Unmittelbar vor und nach jedem Tetanus erfolgte ein Einzelreiz. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen an der vorigen Patientin fanden wir nach dem Tetanus sowohl bei der OF-Ableitung (Pos. III) als auch bei der intramuskulären Ableitung vollkommen unveränderte Latenzzeiten. Entsprechende Ergebnisse verzeichneten wir an den anderen Patienten.

An sieben weiteren Patienten (zweimal Pos. III, fünfmal Pos. IV) wurden Versuche mit einem Tetanus von 20, 30 und 50 Imp/sec über verschiedene Zeiten durchgeführt (2, 5 und 10 sec Dauer). Es ergaben sich folgende Reizeffekte: Alle Patienten zeigten einen mehr oder weniger stark ausgeprägten nm Block gegen Ende des Tetanus, der sich in einer Abnahme der Potentialhöhe bemerkbar machte. Wir fotografierten am Anfang, in der Mitte und am Ende des Tetanus einzelne Bilder heraus, und konnten zeigen, daß keine posttetanische Potenzierung auftrat. Weiterhin war auffällig, daß in allen Fällen die motorische Latenzzeit nicht oder nur unwesentlich durch die Wirkung des Tetanus beeinträchtigt wurde.

In einigen Ableitungen (Abb. 8) wurde eine Abflachung der Initialwelle des Potentials beobachtet. Phasenverschiebungen traten nicht bei allen Patienten auf. Wenn sie aber vorhanden waren, dann immer im Sinne einer Potentialverschmälerung. In mehreren Fällen wurde das Amplitudenmaximum bei längerem Tetanus nach rechts verschoben.

Die Durchführung des Tensilontestes geschah wie folgt: Ein Tetanus von 20 oder 50 Imp/sec und 10 sec Dauer wurde appliziert. Dann erfolgte die Injektion von 5 mg Tensilon i.v., der sich kurz darauf die gleiche Reizserie anschloß. In allen Fällen kam es zu einer unterschiedlich starken Erleichterung des nm Blockes, jedoch niemals zu einer La-

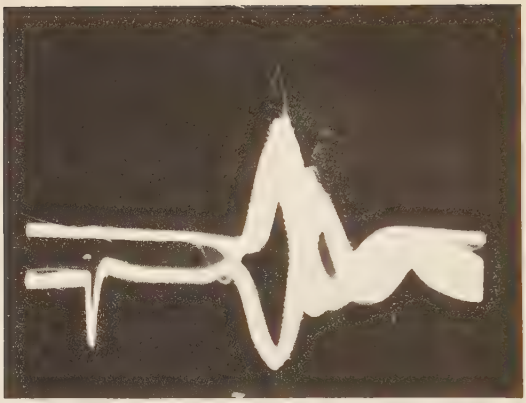
tenzverlängerung. Ein Beispiel dafür findet sich in Abb. 12, wobei Abb. 12 B nach der Tensiloninjektion registriert wurde. Die Verbesserung der nm Übertragung kam in der intramuskulären Ableitung deutlicher zum Ausdruck.

IV. Diskussion

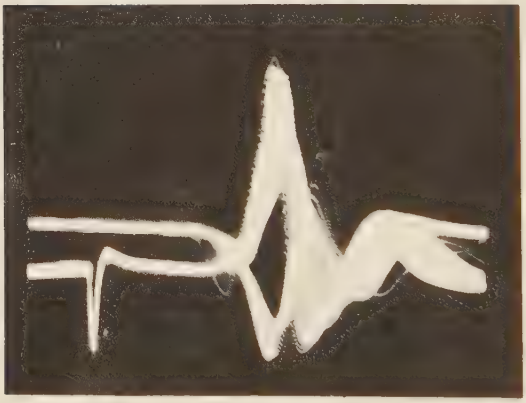
Wenn man die Ergebnisse der PRESWICKschen Versuche mit unseren vergleicht, fällt auf, daß die normalen Latenzzeiten bei gesunden Personen beträchtlich voneinander abweichen. PRESWICK gab in seinen Ergebnissen eine maximale Latenzzeit von 1,5 msec für den Gesunden an, während sie bei uns in einem Bereich von 2,5 - 3,5 msec lagen. Das kann auf verschiedene Faktoren zurückzuführen sein. Unsere Reizelektroden waren im unteren Drittel des Unterarms eingestochen, also wahrscheinlich etwas weiter proximal als bei PRESWICK, der direkt am Handgelenk stimuliert hat. Bei einer NLG von 60 m/sec, wie sie beim N. ulnaris normalerweise zu finden ist, bedeutet ein Unterschied von 6 cm in der Position der Reizelektroden schon einen Zuwachs der Latenzzeit von 1 msec. Außerdem fällt an den Bildern von PRESWICK auf, daß die Potentiale größtenteils sehr weit auseinandergezogen sind. Auch gibt er nicht an, in welcher Weise die Ausmessung der Zeiten vorgenommen wurde. So kann es sein, daß er vom Reizeinbruch bis zur ersten Ablenkung des Strahls von der Grundlinie des Oscillographen gemessen hat. Derart ist ohne weiteres möglich, daß die Zeiten unterschiedlich angegeben werden. Wir haben uns bemüht, mit Hilfe

---

Abb. 12: Tensilontest. Obere Kurve: intramuskuläre Ableitung; untere Kurve: OF-Ableitung in Pos. IV. Supramaximale Reizung am N. ulnaris.
Nach einem Tetanus von 50 Imp/sec und 10 sec Dauer (A) Gabe von 5 mg Tensilon i.v. und Wiederholung des Tetanus (B). Verbesserung der nm Übertragung ohne Latenzveränderung nach Tensilon.



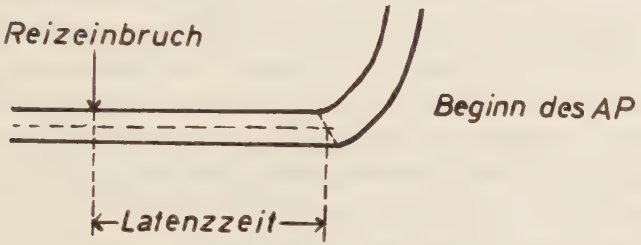
A



B

Abb.12

der Vorversuche an Gesunden die methodisch besten Ableitpositionen für die Hautelektroden zu finden. Nach Möglichkeit haben wir die Ausmessung der Latenzzeiten, wo sie erforderlich war, immer in konstanter Weise durchgeführt, wobei wir nach folgendem Schema vorgegangen sind:



Die absoluten Latenzzeitunterschiede sind hauptsächlich methodisch bedingt und für die Ergebnisse nicht von Bedeutung; wichtig sind die relativen Werte. PRESWICK erhielt nach tetanischer Reizung am Gesunden eine geringfügige Latenzzeitverlängerung (wobei er keine Ausgangswerte angibt), an Myasthenikern in allen Fällen jedoch eine starke Zunahme der Latenzzeit, wobei nicht immer ein signifikanter Potentialabfall zu verzeichnen war.

In einem Fall registrierte PRESWICK eine Zunahme der Latenz auf 3,8 msec. am Ende eines Tetanus von 30 Imp/sec und 20 sec Dauer. Aus den Diagrammen seiner Arbeit läßt sich entnehmen, daß die Latenzen zwischen 50 % und 100 % des Ausgangswertes zugenommen haben. Genaue Aussagen werden allerdings durch den Umstand erschwert, daß die Reizeinbrüche in den Abbildungen oft nicht übereinander liegen. Auch sind häufig die Potentiale am Ende eines Tetanus so flach, daß eine exakte Latenzzeitmessung nicht mehr möglich gewesen sein dürfte.

In unseren Versuchen lagen die Latenzzeiten, wie bereits erwähnt, in einem Bereich von 2,5 - 3,5 msec. Die zunächst an Gesunden ermittelten Werte konnten in derselben Größenordnung auch an den Myasthenikern gefunden werden. Bei den Reizungen mit inframaximaler Stromstärke (an Gesunden) zeigte sich, daß die Latenzzeiten um durchschnittlich 0,5 msec gegenüber der supramaximalen Reizung verlängert waren. Das traf auch zu, wenn nur wenige Einzelreize statt eines Tetanus gegeben wurden. Dafür können folgende Faktoren verantwortlich sein: In vielen Fällen wird durch den flacheren Anstieg des AP die exakte Latenzmessung erschwert. Das kann auf dem Ausfall einzelner Untereinheiten (subunits) aus der ME beruhen, der sich in einem Verlust der initialen Welle bemerkbar macht. Das wiederum zeigt sich am deutlichsten in der Drahtelektrodenableitung, da sich mit ihr eine kleine Zahl motorischer Einheiten erfassen läßt. Die Hautableitung gibt dagegen immer nur das Summenpotential des Muskels wieder. Es läßt daher eine quantitative Analyse wie bei der Drahtableitung nicht zu. In allen Ableitungen an myasthenischen Muskeln fanden wir keine signifikante Verlängerung der Latenz. Das verdeutlichen die Abb. 8 und 11. In den Abbildungen fällt der frappante Amplitudenabfall der Potentiale auf (besonders an der Drahtelektrode). Gleichzeitig wird das Potential so flach, daß die initiale Welle fast in der Basislinie verschwindet. Das ließe sich allerdings mit einer gewissen Latenzzeitverlängerung gleichsetzen. Aber es erhebt sich sofort die Frage, ob diese angebliche Verlängerung nicht auch durch Ausfall von subunits erklärt werden kann. Dieser Ausfall von subunits - gleichbedeutend mit einer zunehmenden Blockierung der nm Übertragung - würde in Einklang mit den LOCKEschen Ergebnissen stehen. Die Latenzverlängerung, die er bei indirekter Muskelreizung nach partieller Curarisierung oder Decamethoniumbehandlung am Rattenmuskel registrierte, war auf eine Fraktionierung

der ME zurückzuführen. Neben der Latenzverlängerung fand er eine Desynchronisierung und Phasenverschiebung der Muskel-AP.

Wir können daher mit einiger Berechtigung annehmen, daß die Wirkung tetanischer Reize auf die nachfolgenden AP in der zunehmenden Blockierung der nm Übertragung liegen muß und nicht in einer Abnahme der NLG der Terminalaufzweigungen der Nerven, die PRESWICK als Ursache der Latenzverlängerung ansieht. Wir haben keinerlei Anzeichen für eine derartige Abnahme der Leitgeschwindigkeit des Nerven gefunden.

Wenn auch die Ursache des nm Blockes in den LOCKEschen Versuchen eine andere ist als beim myasthenischen Block, so haben beide doch dieselbe Wirkung. Bei jener wird der Block durch ACH-Mangel hervorgerufen, da durch den tetanischen Reiz eine Erschöpfung (exhaustion) des ohnehin mangelhaft gefüllten ACH-Reservoirs folgt, Beim Curareblock liegt dagegen eine kompetitive Hemmung am ACH-Rezeptor vor. Als Erklärung für die "Latenzverlängerung", die auch von uns in einigen Fällen bei Myasthenikern gefunden wurde, scheint uns daher eher eine Fraktionierung der ME als eine Abnahme der Nervenleitgeschwindigkeit, wie sie PRESWICK postulierte, in Frage zu kommen.

Ähnliche Phasenverschiebungen wie in vielen unserer Ableitungen hatte auch LOCKE in seinen Reizversuchen gefunden. Die Potentiale waren breiter geworden, und das Amplitudenmaximum war in Richtung einer verlängerten Latenz verschoben. Auch diese beiden Phänomene wurden von LOCKE auf den Ausfall von subunits zurückgeführt.

Neben den Phasenverschiebungen fanden wir jedoch im Gegensatz zu LOCKE die Tendenz einer Potentialverschmälerung im Laufe der Reizung. Als Erklärung dafür läßt sich annehmen, daß neben einer partiellen Desynchronisierung durch den Tetanus ein Kontraktionsrückstand im Muskel in immer stärkerem Ausmaß entsteht. Es wäre vorstellbar, daß dieser zu einer Lageveränderung des Innervationspunktes,

also der EP-Zone, im Verhältnis zu den relativ konstant bleibenden Ableitelektroden führt und die Phasenverschiebung bewirkt. Dafür spricht auch der Umstand, daß die Potentiale bei Drahtableitung dieses Verhalten ausgeprägter zeigen als bei der OF-Ableitung geschieht.

Wahrscheinlich trägt zu der Phasenverschiebung noch ein weiterer Umstand bei: Es ist am Menschen praktisch unmöglich, eine streng isometrische Kontraktion zu erzielen. Auch bei bester Fixierung der Hand kommt es während des Tetanus zu kontrakturartigen Bewegungen, die mehr oder weniger starke Lageveränderungen der Ableitelektroden gegenüber dem Muskel bewirken.

Niemals konnten wir auf tetanischen Reiz hin eine Verlängerung der Latenzzeit nach Tensilon beobachten, wie sie von PRESWICK beschrieben wurde. Es fand sich bei allen Myasthenikern eine mehr oder weniger ausgeprägte Verbesserung der nm Übertragung.

Ein Wort muß noch über die PRESWICKschen Temperaturversuche gesagt werden. Wir haben seine Ergebnisse nicht nachgeprüft, weil in unserem Labor die Voraussetzungen für intramuskuläre Temperaturmessungen nicht gegeben waren. Unsere Untersuchungen wurden alle bei einer Zimmertemperatur von ca. 24°C durchgeführt. Es ist eine bekannte Tatsache, daß die NLG mit steigender Temperatur größer wird. Wie weit die Ergebnisse allerdings auf die erhöhte Armtemperatur zurückzuführen sind und in welchem Maße auf die Tetanuswirkungen, kann hier nicht entschieden werden.

4. Belastung der MEP und Spätfolgen

Einleitung

Auf S. 20 ff. wurde über das Potentialverhalten myasthenischer Muskeln bei elektrischer Reizung berichtet. Unklarheit besteht aber noch über das Maß und den Zeitverlauf der Endplattenerholung. Wir haben eine Methode entwickelt, um diese Erholungsphase beurteilen und vergleichen zu können. Auch in diesem Kapitel stellen wir den eigenen Versuchen zwei Arbeiten voran, die sich mit ähnlichen Problemen beschäftigen.

I. DESMEDTsche Versuche

In seiner Arbeit "Neuromuscular defect in myasthenia" (1961) ermittelte DESMEDT mit Hilfe elektrischer Reizung oder Willkürkontraktionen die Belastungs- und Erholungsfähigkeit der MEP:

Versuch 1: An einem Patienten mit generalisierter Myasthenie, der niemals ACHE erhalten hatte, wurde eine Reizung des N. ulnaris mit supramaximalen Stimuli vorgenommen. 12mal in Abständen von 1 sec wurden Reize von 50 Imp/sec und 1 sec Dauer gegeben. Die Antworten im EMG und das isometrische Myogramm verschlechterten sich dabei nicht wesentlich. Wenn anschließend wieder die gleiche tetanische Serie gegeben wurde, zeigte sich, daß nach 9 sec Wartezeit die Potentialhöhe unverändert war. Nach 1 min trat ein markanter Amplitudenabfall ein, der in den folgenden zwei Minuten noch zunahm. In den nächsten 20 min erfolgte eine Erholung vom nm Block.

Versuch 2: Eine Normalperson wurde aufgefordert, alle 2 sec ein Dynamometer maximal 1 sec lang zu drücken. Wenn

das 12mal wiederholt worden war, zeigte sich zunehmend ein leichtes Absinken der Dynamometerausschläge. Die Erholung erfolgte in wenigen Sekunden.

Versuch 3: Der Patient des Versuches 1 führte die gleichen Willkürkontraktionen durch wie in Versuch 2. (Dabei waren 11 Willkürkontraktionen etwa gleich stark - die ersten etwas schwächer als die übrigen.) Eine Minute und 3 min später hatten die gleichen Willkürbewegungen einen wesentlich kleineren Ausschlag zur Folge. Nach 15 min Wartezeit war der Ausgangswert noch nicht wieder erreicht.

Versuch 4: Eine kurze Willkürkontraktion oder eine tetanische Reizung mit 50 Imp/sec (Dauer nicht angegeben) wurden durchgeführt. Im Anschluß daran wurden 1mal in der min drei Reize/sec (supramaximal) gegeben, und damit die Stärke des nm Blockes nach der Belastung getestet. Zunächst kam es zu einer Verminderung des Blockes (10-30 sec lang). Dann folgte eine Phase der stärkeren Blockierung, die nach 4 min ein Maximum erreichte. Innerhalb von 20 min trat allmählich die Erholung der nm Übertragungsfähigkeit wieder ein.

II. Versuche von EATON und LAMBERT

In zwei experimentellen Arbeiten über Myasthenie und verwandte Krankheiten (1961) wird neben anderen Gesichtspunkten die Wirkung einer Willkürkontraktion auf die Muskel-AP-Amplitude ermittelt.

Das Verhalten der MEP wurde über eine Dauer von 10 min bei Gesunden, Myasthenikern, MAL- und Bronchial-Ca-Patienten untersucht.

Die Stimulation erfolgte am N. ulnaris mit bipolaren Hautelektroden und supramaximalen Reizen am Handgelenk. Die belly-tendon-Ableitung der Hypothenarmuskeln erfolgte

mit Silber- oder Platinoberflächenelektroden. Die Hand war maximal fixiert, so daß weitgehend isometrische Kontraktionen gewährleistet waren.

Mit dieser Technik wurden die Befunde bei der Myasthenie denen der MAL und dem myasthenischen Syndrom beim Bronchial-Ca gegenübergestellt.

Am ruhenden myasthenischen Muskel bewirkte eine Reizung von 3 Imp/sec einen progressiven Abfall der AP-Amplituden. Anschließend wurde der Patient aufgefordert, für die Dauer von 10 sec die Handmuskeln maximal zu kontrahieren. Danach wurden Testreize von 3 Imp/sec in Abständen von 3 sec, 2 min und 10 min gegeben. Es zeigte sich, daß die Reize nach 3 sec in die Phase der posttetanischen Potenzierung fielen: Die Amplituden der AP waren gegenüber dem Ausgangswert deutlich vergrößert. Zwei min später war der Abfall weit stärker ausgeprägt als zu Beginn des Versuchs. Nach 10 min hatten die Amplituden wieder ihr Kontrollniveau erreicht.

Die experimentell gleichartig durchgeführten Versuche an Bronchial-Ca-Patienten zeigten folgende Phänomene: Eine Stimulation von 3 Imp/sec bewirkte zunächst ein minimales AP. Nach Willkuranstrengung trat eine frappierende posttetanische Potenzierung auf, die 3 sec nach Kontraktionsende am deutlichsten ausgeprägt war. Zwei min später war die Bahnung bereits von einer nun Blockierung abgelöst, die nach 10 min noch unverändert war.

III. Eigene Belastungsversuche

a) Methodik und Durchführung

23 Patienten mit myasthenischem Syndrom wurden in dieser Serie untersucht. An 6 Patienten wurde der Versuch zweimal, an 1 Patienten dreimal durchgeführt, so daß insgesamt 30 vergleichbare Resultate vorlagen.

Die Versuchsanordnung entsprach genau der in Kapitel 3 beschriebenen. Die Ableitung der AP aus der Hypothenarmuskulatur wurde in allen Fällen in Position IV (Innervationspunkt - Grundglied des 5. Fingers) vorgenommen. An einem Patienten wurden die AP simultan mit der OF-Elektrode und intramuskulär mit der Drahtelektrode am Innervationspunkt abgeleitet. In einem Fall kam nur die Drahtelektrode zur Anwendung.

Zunächst wurde mit niedrigen Frequenzen gereizt: 0,1 Imp/sec und 100 sec Dauer, 1 Imp/sec und 5 sec Dauer, 5 Imp/sec und 2 sec Dauer und 10 Imp/sec und 2 sec Dauer. Die Reizintervalle betrugen 2 min.

Dann folgten in Abständen von 20 min zwei Belastungsserien von 10 sec Dauer, wobei der erste Train eine Frequenz von 20 Imp/sec, der zweite eine Frequenz von 100 Imp/sec hatte. Die Erholungsphase nach beiden Belastungen wurde über eine Dauer von 20 min kontrolliert, indem nach 10 sec, 1 min, 3 min, 10 min und 20 min nach Beendigung des Tetanus eine Testreizfolge von 5 Imp/sec über 1 sec Dauer gegeben wurde.

Zum Schluß wurde der Tensilontest (an 12 Patienten der Reihe) durchgeführt, wobei die Wirkung von 5 mg Tensilon i.v. auf die Muskel-AP nach einem Tetanus von 20 Imp/sec über 10 sec Dauer verfolgt wurde.

b) Ergebnisse

Wie zu erwarten, fielen bei der anfänglich durchgeführten niederfrequenten Reizung die Amplituden der Muskel-AP in typischer Weise ab (Abb. 13). Dieses Verhalten trat in 17 der 30 untersuchten Fälle auf. Es fand sich

---

Abb. 13: MG-Patient. Supramaximale Reizung des N. ulnaris mit 5 Imp/sec. Ableitung der MAP (Hypothenar) mit Drahtelektroden (obere Zeile) und OF-Elektroden (untere Zeile). Mittelwertschreibung beider Ableitungen (mittlere Zeile). Typische myasthenische Reaktion mit Potentialabfall in beiden Ableitungen.

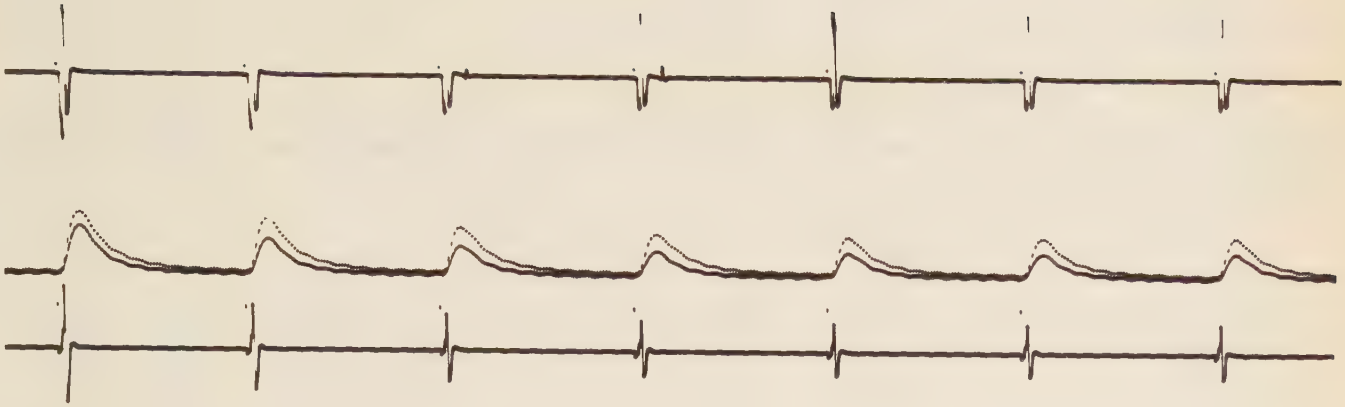


Abb 13

100 msec

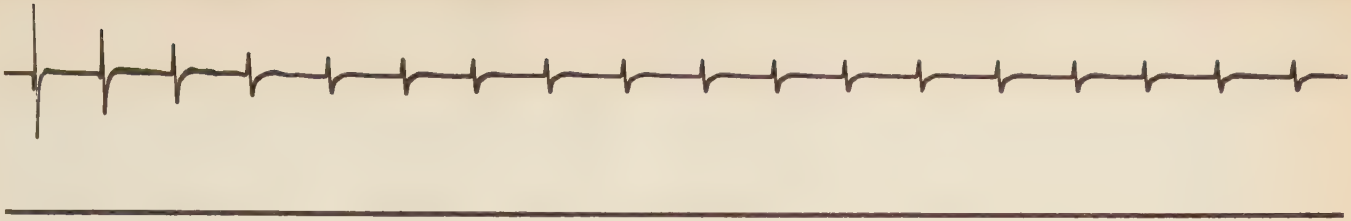
9mal bei 1 Imp/sec, einmal bei 3 Imp/sec, dreimal bei 5 Imp/sec und 5mal bei 10 Imp/sec. Dabei fiel auf, daß die Drahtelektrodenableitung in allen Fällen empfindlicher war als die mit OF-Elektroden und die Effekte immer stärker ausgeprägt waren (Abb. 14).

In den 13 anderen Fällen registrierten wir bei niedrigen Frequenzen keinen Amplitudenabfall, sondern eine leichte bis mittelgradige Facilitierung der Antworten. Diese trat dreimal bei 1 Imp/sec, einmal bei 3 Imp/sec, 4mal bei 5 Imp/sec und 5mal bei 10 Imp/sec auf. Bei 8 von 10 Patienten fanden sich diese Ergebnisse bei der OF-Ableitung; einmal zeigte sich die Facilitierung bei Drahtableitung, die ohne simultane OF-Ableitung durchgeführt worden war.

An 4 Patienten der gesamten Reihe bemerkten wir ein eigenartiges "dissoziiertes" Verhalten beim Vergleich der Potentialverläufe von Draht- und Oberflächenableitung. 3 Patienten zeigten relativ früh (zwischen 1 und 10 Imp/sec) in der Drahtableitung eine myasthenische Reaktion, während die Potentiale der OF-Ableitung konstant blieben (1 Pat.) oder facilitiert wurden und dann auf dem erhöhten Niveau konstant blieben (3 Pat.). In der Belastungsserie von 20 Imp/sec wiederholte sich dieses Phänomen (Abb. 15). Bei 100 Imp/sec überwog jedoch der nm Block so stark, daß die Dissoziierungsneigung nicht oder nur sehr schwach ausgeprägt war. Bei 2 dieser Patienten war nach 20 min die Ausgangssituation wieder erreicht, bei den anderen blieb die myasthenische Reaktion bestehen.

Abb. 14: Versuchsanordnung wie in Abb. 13. Reizfrequenz von 20 Imp/sec. Gleichsinnige Amplitudenabnahme in Draht- und OF-Ableitung.

Abb. 15: Versuchsanordnung wie Abb. 14. "Dissoziierter" Amplitudenverlauf: Typische Abnahme der AP-Amplituden bei der Drahtableitung (obere Zeile) und auffällige Zunahme bei der OF-Ableitung (untere Zeile).



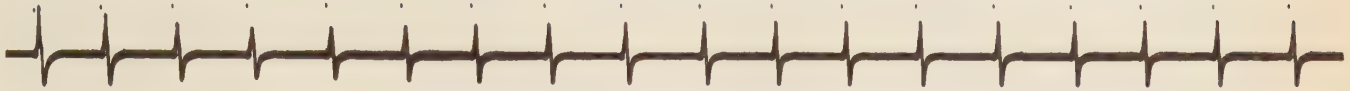


Abb 14

50 msec

2 mV

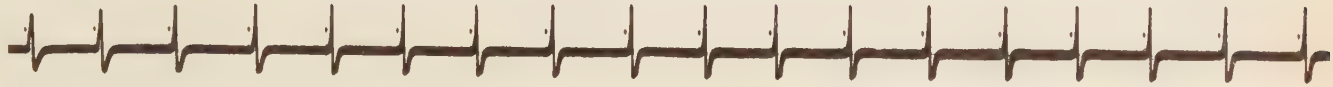


Abb 15

Die MEP beantwortete Reizserien von 20 und 100 Imp/sec (im stehenden Bild und fortlaufenden Film registriert) folgendermaßen: Wenn die niederfrequente Reizung einen partiellen Block bewirkt hatte, kehrte er in der Regel bei der 20 Imp/sec-Reizung wieder. In einigen Fällen zeigten die ersten Potentiale eine Facilitierung, die aber immer rasch in einen partiellen Block überging. Das traf auch für einen Patienten zu, der vorher mit leichter Bahnung der intramuskulär abgeleiteten Potentiale reagiert hatte. Alle anderen Patienten, die bei niederfrequenter Reizung mit einer Facilitierung reagiert hatten, verhielten sich auch bei der Reizung mit 20 Imp/sec gleichartig.

Hochfrequente Reizung (100 Imp/sec) führte fast immer zu einem ausgeprägten nm Übertragungsblock. Ein Patient, der nach dieser Reizfolge nur einen minimalen Block aufwies, war klinisch verdächtig auf ein EATON-LAMBERT-Syndrom.

Mit zwei Ausnahmen (s. unter "dissoziiertem" Verhalten) zeigten die Patienten grundsätzlich dieselben Tendenzen im Potentialverhalten wie bei der niederfrequenten Anfangsreizung, d.h.: Hatten sie anfangs eine Bahnung gezeigt, so facilitierten sie auch später; waren die Amplituden abgefallen, so wiederholte sich dieses Phänomen auch bei den Prüfreizen. Es war deshalb erforderlich, bei der Beurteilung zunächst das erste Potential aus der Testreihe zu untersuchen, da dieses dem bei 0,1 Imp/sec ermittelten Ausgangswert am ehesten entsprach, und anschließend die Depressions- und Facilitierungsphänomene zu betrachten. Dabei zeigte sich, daß in 10 der 30 Fälle nach 20 min Ruhezeit nach 100 Imp/sec-Stimulation die Ausgangslage völlig wiederhergestellt war, wenn ein 10%iger Schwankungsbereich der Amplituden als normal angesehen wurde. Die Testamplituden wiesen bei diesen Patienten nur eine geringe Tendenz zur Facilitierung oder zum nm Block auf. Nach der 20 Imp/sec-Reizserie fand sich bei

8 dieser 10 Patienten dasselbe Ergebnis. Die beiden anderen zeigten hier paradoxerweise noch eine mittelgradige myasthenische Reaktion. Das betraf sowohl das Anfangspotential als auch die Tendenz der gesamten Testreihen.

Alle anderen Patienten hatten am Ende der 20 Minuten dauernden Erholungsphase ihre Ausgangslage noch nicht wieder erreicht (bezogen auf das bei 0,1 Imp/sec ermittelte Ausgangspotential). Die Patienten, die bei 20 Imp/sec einen nm Block gezeigt hatten, reagierten auf die Testreize wieder mit abfallenden Amplituden.

Bei den Patienten, bei denen während der 20 Imp/sec-Reizung eine Potenzierung oder Konstanz der AP-Amplituden aufgetreten war, wiederholte sich diese Neigung auch während der Testreize. Alle Reihen waren facilitiert, das letzte AP also größer als das erste. Außerdem nahmen die ersten Potentiale der Reihen mit zunehmender Ruhezeit gleichermaßen zu (2 Ausnahmen).

Der Tensilontest, der im Anschluß an die Belastungs- und Erholungsserien durchgeführt wurde, war im EMG nur in 6 von 12 Fällen eindeutig positiv. Allerdings gaben fast alle Patienten subjektiv eine Kraftverbesserung an. An 4 Patienten mit positivem Tensilontest hatte auch während der Belastungsserie eine Potenzierungsneigung bestanden.

IV. Diskussion

Bei der Betrachtung der Versuchsergebnisse fällt sogleich ins Auge, daß ein Teil der Patienten generell auf die unterschiedlichen Reizungen hin myasthenisch reagierte, der andere aber mit facilitierten Potentialen antwortete. Es erhebt sich daher die Frage nach der Ursache für dieses unterschiedliche Verhalten.

Zunächst soll hier die Möglichkeit einer Abhängigkeit von der ACHE-Therapie diskutiert werden. Außer 2 Patienten, die sehr schwer und generalisiert von der MG befallen waren und aus Furcht vor einer myasthenischen Krise ihre Medikation überhaupt nicht abgesetzt hatten, hatten alle anderen niemals ACHE erhalten oder ihre Mittel ein bis zwei Tage vor Versuchsbeginn abgesetzt. Diese Patienten reagierten auch in der Erholungsphase myasthenisch (s.o.). Die Zeitspanne von 1-2 Tagen scheint also auszureichen, um die Wirkung der ACHE ganz oder größtenteils zum Abklingen zu bringen. Bei 5 Patienten dieser Gruppe war die Spätreaktion nach der 100 Imp/sec-Belastung normal. Einer von ihnen litt seit Jahren an einer Myopathie, die mit myasthenischen Zeichen einherging. Beide Patienten, die ihre Medikamente nicht abgesetzt hatten, waren in allen Versuchsphasen stark myasthenisch, auch am Ende der Erholungspausen.

Es spricht einiges dafür, daß unsere Testreihe geeignet ist zu beurteilen, ob die Dosierung eines Myasthenie-patienten mit ACHE für die Kompensierung der Muskelschwäche ausreichend ist oder nicht.

Die zweite Patientengruppe, die die Potenzierungsneigung an den Tag legte, bot ein vielfältigeres Bild, wenn man Medikation und klinische Krankheitsbilder betrachtet. 6 Patienten hatten ihre Mittel nicht abgesetzt. Man konnte also erwarten, daß ihr ACH-Mangel durch die Wirkung der Medikamente weitgehend ausgeglichen wurde. Die anderen 7 Patienten dieser Gruppe hatten keine Medikamente genommen. Bei drei von ihnen bestand Verdacht auf Bronchial-Ca, in einem Fall lag eine Polyneuropathie mit myasthenischen Symptomen vor und bei einem anderen Patienten war kurze Zeit vorher eine Thymektomie erfolgt.

Aus diesen mannigfaltigen Ausgangssituationen und Reaktionsweisen können zwei Schlußfolgerungen gezogen werden: Die Reaktionslage der myasthenischen EP hängt in starkem Maße vom Schweregrad der Krankheit ab. Außerdem

spielt der Grad der Kompensation der nm Übertragungsschwäche durch die ACHE eine nicht zu übersehende Rolle.

Wenn wir die Belastungsserien ansehen, muß zu Beginn noch ein Wort über den Wert der elektrischen Reizung gesagt werden. Bei der Aufforderung an einen Patienten, eine bestimmte Muskelgruppe maximal zu kontrahieren, wird er das nach Möglichkeit tun. Man besitzt damit aber keinerlei Vergleichsmöglichkeiten über die zur Wirkung kommenden Innervationsfrequenzen, sondern muß die Aussagen auf ungenauen Werten aufbauen. Bei den eingangs beschriebenen Versuchen von DESMEDT und EATON-LAMBERT u.a. kam außerdem noch hinzu, daß die einzelnen Willkürkontraktionen auch in der Dauer schwankten. Wir haben deshalb in allen unseren Versuchen konstante Zeiten und Frequenzen für die Belastung gewählt, von denen die erste im Willkürinnervationsbereich (20 Imp/sec) lag, die andere dagegen eine maximale Beanspruchung der nm Übertragungsmechanismen bedeutete. Daß der Block nach 100 Imp/sec-Belastung stärker ausgeprägt war als nach 20 Imp/sec, war zu erwarten (1 Ausnahme bei Bronchial-Ca).

Die Facilitierung am Ende der 20 Imp/sec-Serie, die wir in der knappen Hälfte der Fälle beobachtet haben, könnte mit der oben beschriebenen EP-Situation erklärt werden. Das deckt sich mit Befunden von DESMEDT (1957 und 1961). DESMEDT diskutiert als Ursache der posttetanischen Potenzierung, daß ein Tetanus dem myasthenischen Block durch den ACH-Freisetzungsmechanismus entgegenwirkt. Das könnte unserer Meinung nach auch während des Tetanus der Fall sein, so daß "posttetanische Potenzierung" und "Facilitierung" während einer Reizung ein und derselbe Prozess sind. Dies kann also als zusätzlicher Mechanismus zur oben angeführten ACHE-Wirkung in Kraft treten. Eine solche Abhängigkeit der Facilitierungsneigung von der Medikation deckt sich allerdings nicht mit den Befunden von GROB, JOHNS und HARVEY (1955), die mit injiziertem ACH und Cholin keine Veränderung der Spätdepression am myasthe-

nischen Muskel erzielten, sondern einen Unempfindlichkeitsblock an den EP vorfanden.

Die Befunde, die wir an den Patienten mit Bronchial-Ca registrierten, können nicht mit einer Medikamentenwirkung erklärt werden, da die Patienten während der Untersuchungen frei von AChE waren. Die Facilitierungsneigung, die wir immer bei 20 Imp/sec und einmal bei 100 Imp/sec gesehen haben, entspricht völlig den Befunden von LATON und LAMBERT (s.o.). Diese Patienten reagieren immer aus einer stark geblockten EP-Situation heraus, so daß nur die posttetanische Potenzierung zur Wirkung kommt. Allerdings fanden wir niemals eine Facilitierung, die um einige 100 % größer war als die sonst an myasthenischen Muskeln gemessene, wie es bei den Autoren durchschnittlich der Fall war.

Die Belastungsserie von 100 Imp/sec ließ mit einer Ausnahme keinerlei Potenzierung mehr aufkommen. Da der Block der nm Übertragung meist sehr frühzeitig auftrat, spricht einiges dafür, daß die hochfrequente Reizung an der EP mehr Einfluß auf die nm Übertragung besitzt als niederfrequente Reizung über längere Zeit. Bei einem Dauerreiz von 100 Imp/sec, der etwa das 4-5fache einer mittelstarken Willkürkontraktion darstellt, sind sowohl der Ausschüttungsmechanismus des ACH als auch die Neubildung und der Transport zur Synapsenoberfläche derart überbeansprucht, daß der Bahnungsprozeß nicht mehr zur Wirkung kommen kann. Das wurde in allen unseren Versuchen bestätigt. Nicht geklärt ist allerdings das Phänomen, daß zwei Patienten nach 20 min Ruhezeit normal reagierten, die im selben Versuch nach der 20 Imp/sec-Reizung, aber der gleichen Erholungszeit, noch myasthenisch reagiert hatten.

Die Aufschlüsselung der Erholungsphase, die in standardisierten Abständen überprüft wurde, bereitete einige Schwierigkeiten. Im Prinzip verhielten sich alle Patienten wie in den vorausgegangenen Reizserien. In der Auswertung haben

wir bis auf zwei Punkte keine Übereinstimmung mit den Ergebnissen der oben angeführten Untersucher erzielen können. Wir fanden die Verringerung des nm Blockes auch bei 10 sec nach Beendigung des Tetanus. Diese Verbesserung der nm Übertragung war natürlich im Vergleich zu den letzten AP der Belastungsserien meist äußerst stark ausgeprägt, erreichte jedoch nicht immer die bei 0,1 Imp/sec ermittelten Ausgangswerte. Die Verminderung des Blockes kann, wie von DESMEDT, EATON und LAMBERT festgestellt wurde, auf die Beschleunigung des ACH-Ausschüttungsmechanismus nach einem Tetanus zurückgeführt werden.

Auch die Befunde bei den Patienten mit EATON-LAMBERT-Syndrom nach den Testreizen decken sich mit den von den Erstuntersuchern erhobenen. Es fand sich, daß bei ihnen die Potentiale im Anschluß an den Tetanus nach 10 sec wesentlich über dem Ausgangswert lagen.

Alle anderen Ergebnisse der angeführten Autoren wichen von den unseren in den Hauptpunkten ab. Diejenigen Patienten, die zum Schluß der Erholungszeit normal reagierten, taten es zum Teil schon nach 1, 3 oder 10 min. Die Hälfte dieser Patienten hatte zum Facilitierungstyp gehört, und vielleicht hielten sich Block- und Facilitierungsneigung über einen längeren Zeitraum die Waage als von DESMEDT angenommen worden ist.

So unterschiedlich die eben dargestellten Verhaltensweisen der Gruppen auch sein mögen, lassen sie doch alle eine Schlußfolgerung zu: Ein Teil der Untersuchten zeigte in jeder Testreihe eine myasthenische Reaktion, die mehrmals nach 20 min am stärksten ausgeprägt war. Bei einigen wurden mit zunehmender Ruhezeit die ersten Testamplituden zunehmend myasthenisch, die jeweilige Testreizreihe blieb aber relativ konstant. In anderen Fällen nahmen die Potentiale in beiden Richtungen ab.

Die Patienten mit Potenzierungsneigung verhielten sich entsprechend, d.h., es ergaben sich facilitierte Potentiale.

Diese waren am Schluß der Ruhezeit noch mehr oder weniger stark gegenüber dem Ausgangswert erhöht.

Wenn wir auch nicht wissen, was im einzelnen die Ursache dieser empfindlichen EP-Reaktion darstellt - Wirkung von Tetanus, Medikamenten oder fehlende ACHE-Wirkung -, so sind wir doch auf Grund unserer Untersuchungen zu einer Annahme berechtigt:

> Die belastete myasthenische EP braucht wesentlich länger, um ihre Ausgangssituation wiederherzustellen, als bisher vermutet wurde.

Wie die absoluten Verhältniszahlen für das EP-Verhalten aussehen, kann auf Grund unserer kleinen Patientengruppe noch nicht entschieden werden. Außerdem wäre erforderlich, daß alle Patienten medikamentenfrei untersucht werden, da es stark den Anschein hat, als würde die myasthenische Reaktion an unbeeinflußten EP besser zum Vorschein kommen. Wenn es gelänge, diesen Test zu einer Routineuntersuchung zu entwickeln, könnte er sehr nützlich für die Beurteilung sein, ob ein Patient ausreichend therapiert worden ist oder nicht. Verständlicherweise darf dabei nicht auf die Beurteilung des klinischen Zustandes verzichtet werden, da der EMG-Test nur ein diagnostisches Hilfsmittel darstellt. Auch ist es bei Patienten, die die myasthenischen Symptome lediglich in lokalisierter Form aufweisen, möglich, daß die kleinen Handmuskeln keinerlei Anzeichen der Schwäche zeigen (vgl. Kap. 5).

Für das Phänomen des "dissoziierten" Verhaltens, das bei 4 Patienten der Serie auftauchte, konnten wir bisher keine befriedigende Erklärung finden. Bezeichnenderweise verhielten sich immer die OF-Potentiale konstant oder facilitiert, während die Potentiale der Drahtableitung stets den typischen Abfall zeigten. Grundsätzlich sollte die Zeit von 50 msec zwischen den einzelnen Reizen bei 20 Imp/sec ausreichen, um im kontraktilen Apparat des Muskels völlige Entspannung wiederherzustellen. Es dürfte dann kein Kontraktions-

rückstand mehr vorhanden sein. Wenn aber eine nicht abgeschlossene Kontraktion vorliegt, wie sie experimentell mit den meisten ACHE erzeugt werden kann, dürfte diese auf das elektrische Geschehen keinen Einfluß ausüben. Das geht deutlich aus Versuchen von DESMEDT (1961) hervor. Er hat nach Prostigmin-Gabe und anschließender elektrischer Reizung eine Verbesserung der nm Übertragung im EMG registriert, während das isometrische Myogramm die Nullinie zwischen den einzelnen Kontraktionen nicht mehr erreichte, sondern auf einem erhöhten Plateau gehalten wurde. Als Ursache dafür ist eine direkte Wirkung des Prostigmins auf die Muskel-Chemorezeptoren anzusehen, die mit allen quarternären Ammoniumbasen (außer Mestinon: hier ist das NH_4^+ in einen Benzolring eingeschlossen) hervorgerufen werden kann. Von unseren Patienten mit "dissoziiertem" Verhalten hatte aber nur einer eine geringe Dosis Mytelase genommen.

Wahrscheinlich bietet sich für unsere Befunde eine wesentlich einfachere Erklärung an. Die Drahtelektrode registriert nur die Potentiale einer oder weniger ME. Das OF-Potential dagegen gibt die Summe aller Potentiale der ME an. Nun ist durchaus vorstellbar, daß die Einheiten an der Drahtelektrode zum Untersuchungszeitpunkt myasthenischer reagierten als der Durchschnitt der ME, die sich zum Teil u.U. gerade in einer Facilitierungsphase befanden. Vorläufig bleibt diese Erklärung natürlich hypothetisch, da das Phänomen nur an einer geringen Zahl von Patienten beobachtet wurde. Hinzuweisen wäre auch auf die Möglichkeit eines Artefakts in der Ableittechnik oder der Registriermethode. Doch ist dies wenig wahrscheinlich, da diese Patienten alle untersucht wurden, als die Versuchsmethodik gut eingespielt war.

Der Tensilontest, bei uns in der Hälfte der Fälle positiv, wird sehr häufig als Routineuntersuchung in der MG-Diagnostik angewandt. Es könnte sein, daß die EP-Lage nach zwei Stunden, die der vorhergehende Versuch in Anspruch nahm, so myasthenisch war, daß das Mittel klinisch zwar wirkte, aber an dem

getesteten Muskel nur zum geringen Erfolg führte. Jedenfalls gaben die Patienten alle subjektiv eine Verbesserung ihrer Kraft an. Trotz dieser z.T. negativen Ergebnisse erscheint es uns nicht angebracht, in der Diagnostik auf diesen Test zu verzichten.

5. Einzelreizung myasthenischer Muskeln

I. Methodik

18 Patienten mit MG und 6 gesunde Vergleichspersonen kamen in dieser Serie zur Untersuchung. Der Stirnast des N. facialis bzw. der N. ulnaris im unteren Armdrittel wurde mit bipolaren Nadelelektroden gereizt. Als Reizgerät kam der Disa-Multistim zur Anwendung. Die Reizung erfolgte über einen erdfreien Transformer mit einem Ausgangswiderstand von 1 kOhm. Die Reizbreite betrug in allen Fällen 0,1 msec. Es wurde jeweils nur ein Impuls abgegeben, dessen Stärke von 0-250 V sukzessive variiert wurde. Das zeitliche Intervall zwischen den einzelnen Reizen wurde mit 3 min gewählt. Die Ableitung erfolgte mit pseudounipolaren OF-Elektroden entweder über dem M. frontalis oder über dem M. abductor digiti V der Hand. In zwei Fällen wurde bei MG-Patientinnen die Ableitung aus dem M. frontalis mit Hilfe von Nadelelektroden intramuskulär durchgeführt. Die Ableitung und Filmregistrierung wurden in allen Fällen über den Disa-Kathodenstrahl-Oscillographen vorgenommen. Die Dosierung der Patienten mit ACHE schwankte während der Versuche von Fall zu Fall. Auf die Auswirkung der Therapie wird in der Besprechung eingegangen werden.

II. Ergebnisse

Reizung des N. facialis - Ableitung der Summenpotentiale des M. frontalis

Gesunde Versuchspersonen:

5 untersuchte gesunde Personen zeigten bei der indirekten Reizung des M. frontalis über dem Stirnast des Facialis zunächst einen Anstieg der AP-Amplituden, der sich direkt proportional zur Reizstärke verhielt. Nach Erreichen einer

maximalen AP-Höhe stieg diese auch bei weiterer Erhöhung der Reizstärke nicht weiter an. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Abb. 16 dargestellt.

Myastheniker:

11 MG-Patienten wurden auf dieselbe Weise wie die Gesunden untersucht. Dabei zeigte sich bei 6 der Patienten ein Verhalten, das mit dem der gesunden Vergleichspersonen völlig übereinstimmte. Die Muskel-AP stiegen mit wachsender Reizstärke zu einem Maximum an, hielten dann ihre Amplitude auf konstantem Niveau, auch wenn die Reizstärke weiter erhöht wurde. Das traf auch für eine Patientin aus dieser Gruppe zu, bei der die Muskel-AP mit Insektennadeln intramuskulär abgeleitet wurden Die Übersicht über diese Ergebnisse findet sich in Abb. 17.

Bei den 5 anderen Patienten dieser Reihe und bei 2 Patienten, die ein zweites Mal mit veränderter Mestinonmedikation am Facialis gereizt wurden, fanden wir folgendes Phänomen: Die Muskel-AP erreichten mit steigender Reizstärke ein Maximum, das bei weiterer, sich verstärkender Reizung aber nicht gehalten werden konnte wie in den vorhergehenden Fällen, sondern mehr oder weniger auffällig abnahm, bis es sich auf ein mittleres Niveau einpendelte. Dieselbe Beobachtung machten wir an einer Patientin, bei der wieder anstelle der OF-Elektroden die intramuskuläre Ableitung angewandt wurde. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Abb. 18 dargestellt.

Abb. 16: Gesunde VP. Indirekte Einzelreize mit zunehmender Reizintensität am Stirnast des N. facialis (Abszisse) gegen die prozentuale Änderung der MAP des M. frontalis (Ordinate) aufgetragen. Die AP streben ihrem Maximum zu, das auch bei verstärkter Reizung gehalten wird.

Abb. 17: MG-Patienten. Gleiche Versuchsdurchführung, wie sie Abb. 16 zugrundeliegt. Man sieht, daß die Werte im Prinzip nicht von denen der gesunden Personen abweichen.

Abb. 18: MG-Patienten. Gleiche Versuchsdurchführung, wie sie Abb. 16 u. 17 zugrundeliegt. Die AP streben ihrem Maximum zu, um dann abzufallen und sich auf ein mittleres Niveau einzupendeln, obwohl die Reizstärke weiter ansteigt.

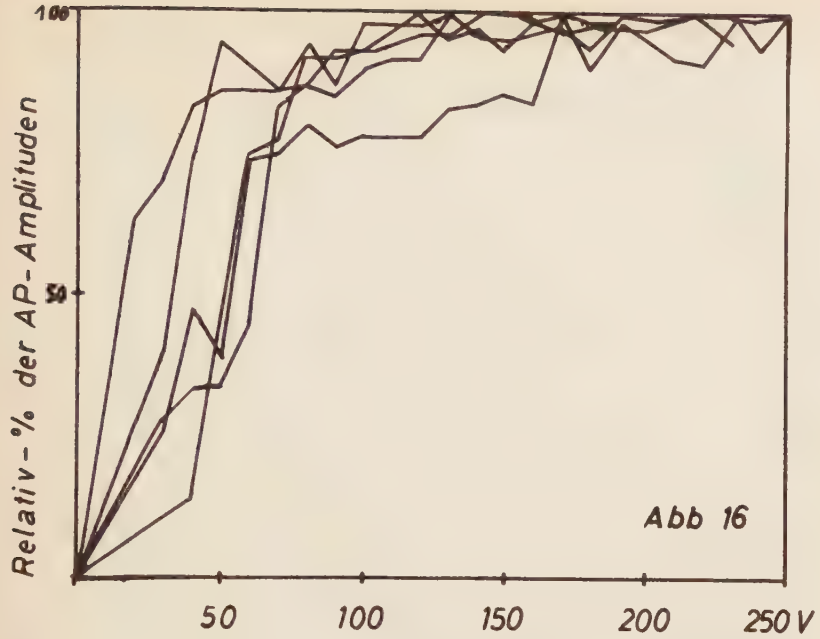

100
50
Relativ-% der AP-Amplituden
50
100
150
200
250 V

Abb 16

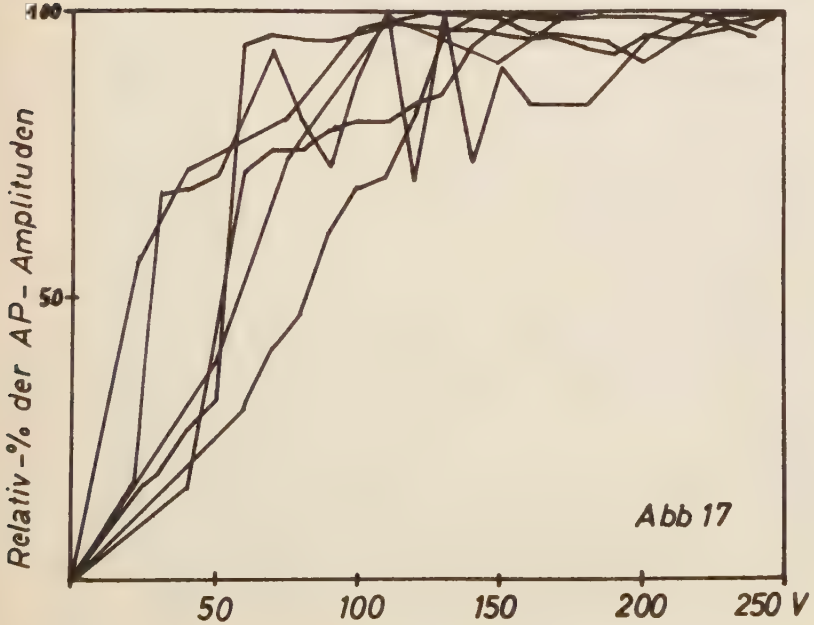

100
50
Relativ-% der AP-Amplituden
50
100
150
200
250 V

Abb 17

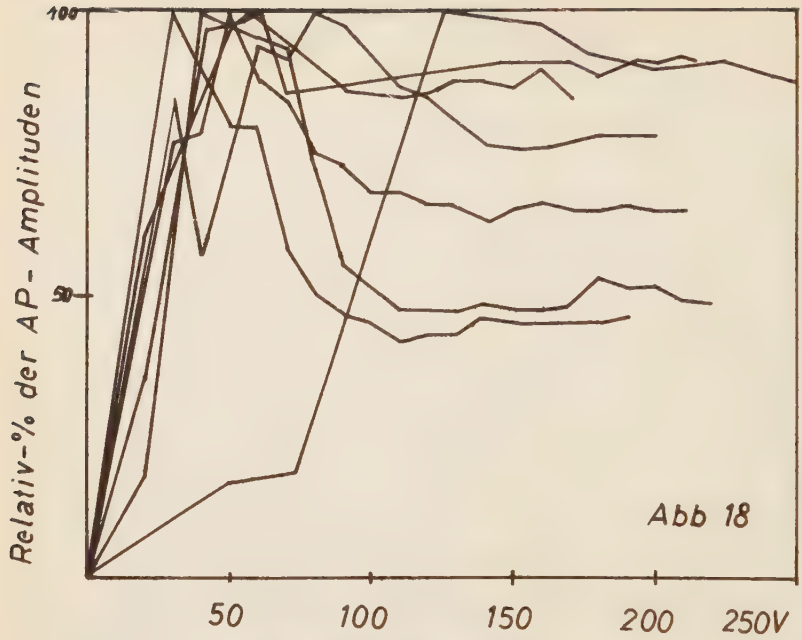

100
50
Relativ-% der AP-Amplituden
50
100
150
200
250V

Abb 18

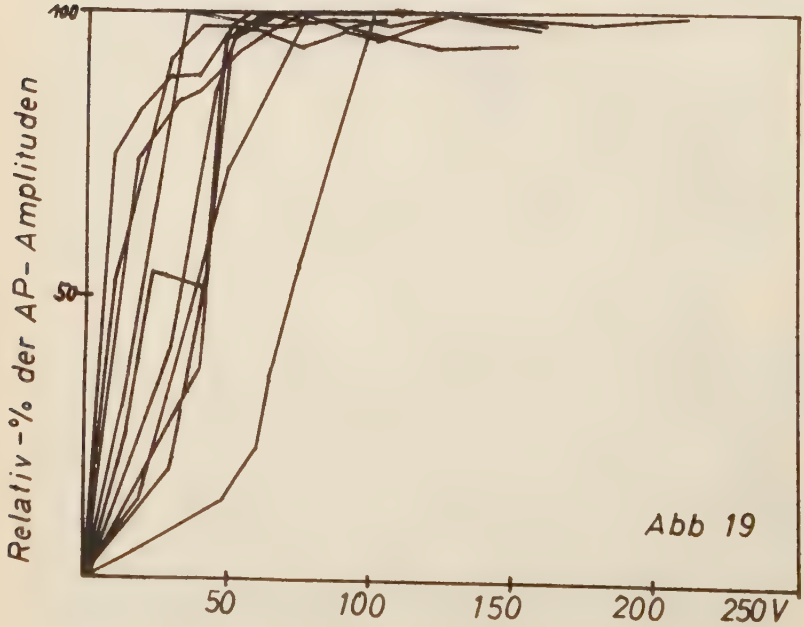

100
50
Relativ-% der AP-Amplituden
50
100
150
200
250V

Abb 19

Reizung des N. ulnaris - Ableitung der Muskel-AP über dem M. abductor digiti V:

An 12 MG-Patienten wurde eine indirekte Reizung des M. abductor digiti V vorgenommen. Davon waren 5 Patienten schon in der Facialisserie zur Untersuchung gekommen. Bei einer Patientin ergaben sich dort normale Potentialkurven (also wie bei den Gesunden), zwei jedoch zeigten zunehmend depressive Potentiale, und die letzten zwei bei unterschiedlicher Mestinon-Dosierung je eine normale und eine abfallende Kurve der AP-Amplituden. Auch bei dieser Serie wurden pseudounipolare Hautelektroden zur Ableitung verwendet. Die Reizparameter entsprachen denen der Facialisserie. Alle Myastheniker zeigten ein analoges Verhalten, wie es in Abb. 19 dargestellt ist. Auch hier stiegen die Muskel-AP proportional zur Reizstärke an, hielten dann ihre Amplitude auch bei weiter erhöhter Reizstärke. Eine gesunde Vergleichsperson, auf dieselbe Weise geprüft, zeigte entsprechende Ergebnisse. An 8 Patienten (Abb. 21) reizten wir nach Versuchsende mit absteigenden Reizen (bei gleichen Intervallen) weiter. Die Ergebnisse fielen spiegelbildlich zu denen der aufsteigenden Reihe aus.

Abb. 19: MG-Patienten. Die gleiche Versuchsdurchführung, wie sie Abb. 16-18 zugrundeliegt mit Reizung am N. ulnaris und Hypothenarableitung (OF-Ableitung). Alle Patienten halten ihre AP-Amplituden mit zunehmender Reizung.

Abb. 20: Zwei Ableitungen von zwei MG-Patientinnen zu verschiedenen Zeitpunkten am M. frontalis. Gleiche Versuchsdurchführung, wie sie Abb. 16 zugrundeliegt. Die Patientinnen zeigen einmal das Phänomen der abfallenden Potentialkurven, während ihr Verhalten in der zweiten Untersuchung völlig normal verläuft. (Patientin 1: ————————, Patientin 2: --------).

Abb. 21: MG-Patienten. Gleiche Versuchsdurchführung, wie sie Abb. 16 zugrundeliegt, jedoch mit abfallenden Reizstärken am N. ulnaris und Ableitung der Potentiale am M. abductor digiti V. Die Werte der Potentialamplituden fallen spiegelbildlich zu denen der Abb. 19 aus.

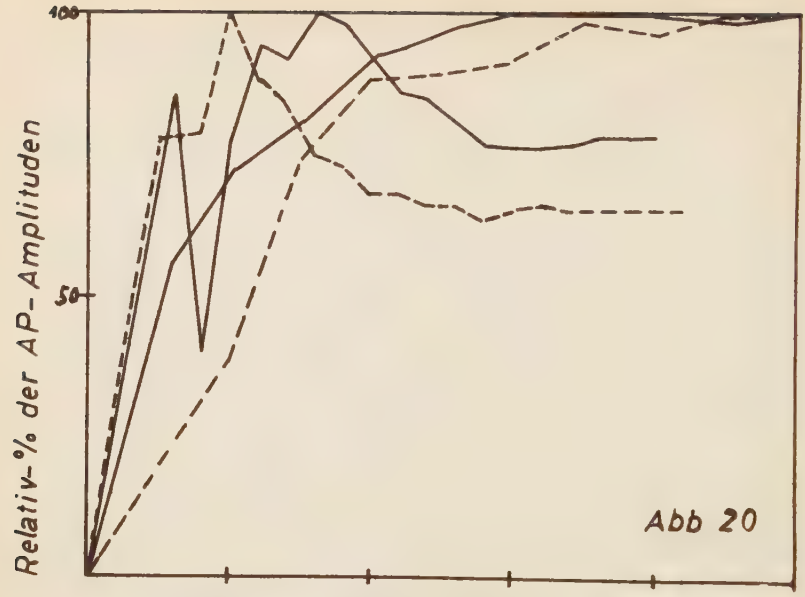

100
50
Relativ-% der AP-Amplituden
50
100
150
200
250V

Abb 20

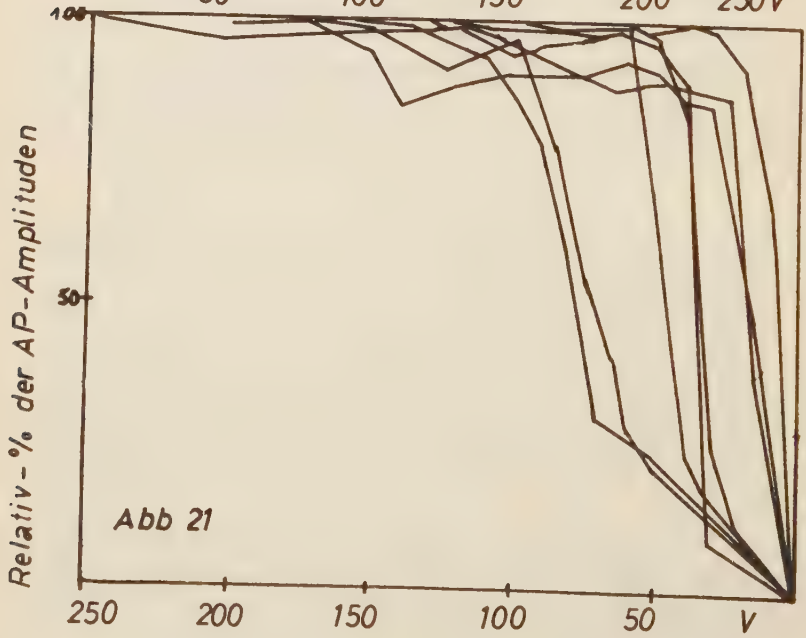

100
50
Relativ-% der AP-Amplituden
250
200
150
100
50
V

Abb 21

III. Diskussion

Als erstes erhebt sich die Frage: Reichen die zeitlichen Abstände von 3 min zwischen den einzelnen Reizen aus, um am myasthenischen Muskel die volle Ausgangslage wiederherzustellen, so daß von "Einzelreizen" gesprochen werden kann? Wir sind bei unseren Überlegungen von den Versuchsergebnissen von WAGMANN und FELDMAN (1961). LAMBERT und EATON (1961) und DESMEDT (1966) ausgegangen, die Doppelreizversuche an Gesunden und Myasthenikern durchgeführt haben.

1. In den Versuchen von WAGMANN und FELDMAN (1961) wurde der N. ulnaris gesunder Versuchspersonen mit Reizpaaren stimuliert, und die Muskel-AP der Hypothenarmuskulatur abgeleitet. Dabei wurde der erste, bedingte (conditioning stimulus) Reiz immer supramaximal gegeben, während der zweite Reiz (Test-Reiz) sowohl in seiner Stärke als auch in den zeitlichen Intervallen variiert wurde. Dabei zeigten sich folgende Ergebnisse:

a) Bei submaximalem Testreiz erfolgte für diesen Reiz eine starke Bahnung. Diese war am stärksten, wenn der Testreiz zwischen der absoluten Refraktärzeit und 25 msec Intervall gegeben wurde (bei 8 msec Intervall war die Antwort auf den Testreiz 4mal größer als die des conditioning stimulus). Bei größeren Abständen sank die Testantwort wieder, durchlief dann eine Hemmphase zwischen 40 und 120 msec, bis sie bei 200 msec Intervall wieder ihren Kontrollwert erreicht hatte. Größere zeitliche Intervalle sind nicht angewandt worden.

b) Wenn der Testreiz maximal war, konnte eine Facilitierung der Antwort gegenüber dem bedingten Reiz bei allen Intervallen bis zu 200 msec festgestellt werden. Eine Hemmung trat in keinem Fall auf. Auch diese Reizpaare hatten ihren größten Abstand bei 200 msec.

c) Beide Reize wurden supramaximal gewählt. Eine deutliche Vergrößerung der Testantwort über das Kontrollniveau hinaus zeigte sich bei Intervallen von 18-30 msec (maximal 20 % mehr). Bei größeren zeitlichen Abständen sanken die AP, die auf den Testreiz folgten, schnell wieder auf ihren Kontrollwert ab.

2. Die Doppelreizversuche von DESMEDT (1966) stellen die Antworten gesunder und myasthenischer Muskeln auf zwei supramaximale Reize in bestimmtem zeitlichen Abstand einander gegenüber. Folgende Ergebnisse finden sich bei DESMEDT nach indirekter Muskelreizung und Ableitung der Muskel-AP:

a) Gesunde Personen:
Bei Intervallen von weniger als 200 msec zwischen beiden supramaximalen Reizen ist die Testantwort der ersten Antwort gegenüber deutlich verkleinert. Als Ursache dafür sieht der Autor die Refraktärzeit des nm Systems an. Bei Intervallen von mehr als 200 msec waren beide Antworten gleich groß.

b) Myastheniepatienten:
Bei Myasthenikern findet sich eine Verkleinerung der Testantwort, die ihr Maximum bei Reizintervallen von 100 bis 700 msec hat. Bei 6-10 sec Intervall registriert DESMEDT eine Facilitierung in der zweiten Antwort. Bei mehr als 10 sec sind beide Antworten wieder gleich groß.

3. LAMBERT, EATON u.a. (1961) haben eine Untersuchungsreihe durchgeführt, die das Verhalten normaler, myasthenischer und Muskeln von Patienten mit Bronchial-Ca vergleicht. Hier sollen nur die Ergebnisse der indirekten Muskelreizung (Doppelreizung) an normalen Personen und Myasthenikern betrachtet werden. Die Reizung erfolgte am N. ulnaris, die AP wurden an der Hypothenarmuskulatur abgeleitet. Folgende Reaktionen waren zu verzeichnen:

a) Gesund: Bei einem Intervall von 1 msec zwischen beiden Reizen wurde keine Testantwort registriert. Intervalle bis zu 15 msec hatten eine Depression der Testantwort zur Folge. Zwischen 15 und 100 msec waren conditioning- und Testantwort gleich groß.

b) Myastheniker: Bei 1 msec Reizintervall wurde eine Testantwort registriert, die 25 % des Kontrollwertes erreichte. Bis zu 10 msec Intervall blieb eine Depression der Testantwort bestehen. Zwischen 5 und 15 msec Intervall konnte in einigen Fällen eine deutliche Facilitierung der Testantwort bis zu 34 % gesehen werden (bei 1/3 der Patienten). Zwischen 200 und 1000 msec Intervall war die Testantwort maximal (bei 76 %). Bei 5-1[illegible] sec Intervall nahm sie wieder ab.

Wenn die Ergebnisse der drei Untersuchergruppen in ihren Einzelwerten auch beträchtlich schwanken, kann man doch feststellen, daß das längste Intervall, das benötigt wird, um die Testantwort ihren Kontrollwert wieder erreichen zu lassen, bei 10 sec lag (DESMEDT). Daraus mag ersichtlich werden, daß die Phänomene der Bahnung und Hemmung sich in Millisekunden- und Sekundenbereichen abspielen, wobei wir nicht von der repetitiven Reizung sprechen, die anderen Gesetzen unterliegt. Wir dürfen mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß Reize in Abständen von 3 min als Einzelreize angesehen werden können.

Abhängigkeit von der Krankheitsdauer:

Die eigenen Versuchsergebnisse wurden daraufhin untersucht, ob eine Abhängigkeit zwischen der Krankheitsdauer der MG und den Reaktionen, die in den Einzelreizversuchen auftraten, bestand. Im folgenden sind die Gruppen der Untersuchten nach Ort der Reizung, Art der Potentialkurven und Krankheitsdauer zusammengefaßt (Tab. 3).

Tab. 3

Ort d.Ableitung	Krankheitsdauer in Jahren	Art der Potentialkurven
M. frontalis	15 27 18 6 2 3/4	Normalkurven
	15 27 20 -- -- 20 10 --	Abfallende Potentialkurven
M.abductor digiti V	15 16 27 20 18 27 3 25 15 4 10 Wochen! 18	Normalkurven

Wie aus der Tabelle Nr. 3 ersichtlich, variiert die Dauer des Krankheitsbefalls in allen Gruppen der untersuchten Myastheniker erheblich. Außerdem sind einige Patienten in zwei oder allen drei Untersuchungsreihen auf ihre Reaktion hin geprüft worden, wobei sich die unterschiedlichsten Ergebnisse zeigten. Es lassen sich daher aus dieser Gegenüberstellung keine Schlußfolgerungen ziehen, die die Art der zu untersuchenden Reaktion und die Krankheitsdauer in Zusammenhang bringen.

Abhängigkeit von der Dosierung mit ACHE

Obwohl alle Patienten gebeten worden waren, zwei Tage vor der Versuchsdurchführung jegliche ACHE-Medikation abzusetzen, konnten etliche dieser Bitte nicht oder nur unvollständig Folge leisten, da sie eine rapide Verschlechterung ihres klinischen Zustandes oder sogar das Auftreten einer myasthenischen Krise befürchten mußten. Die Versuche wurden daher zwangsläufig unter den unterschiedlichsten Voraussetzungen durchgeführt. In der folgenden Tabelle 4 sind Art und Menge der Medikamente, die normalerweise - und zum Untersuchungszeitpunkt - von den Patienten eingenommen wurden bzw. waren, zusammengestellt, und zwar mit Bezug auf die Einzelreizergebnisse.

Tab. 4

Ableitung der MAP über dem M. frontalis			
Normalkurven		Abfallende Potentialkurven	
Normaldosierung	Dosierung am Untersuch.tag	Normaldosierung	Dosierung am Untersuch.tag
5 mal 180mg Mr	seit 2d --	5 mal 180mg Mr	1 mal 180mg Mr
3 mal 180mg Mr	3 mal 180mg Mr	3 mal 180mg Mr	1 mal 180mg Mr
3 mal 90mg Mr	1 mal 90mg Mr	4 mal 90mg Mr	2 mal 90mg Mr
6 mal 60mg M	2 mal 60mg M 1 mal 1ml A	3 mal 180mg Mr 4 mal 15mg Pr	1 mal 90mg Mr 2 mal 15mg Pr
3 mal 180mg Mr	3 mal 180mg Mr	3 mal 180mg Mr	seit 2d --
4 mal 60mg Mr	2 mal 60mg M		

Die Tabelle 4 zeigt, daß aus beiden Gruppen nur jeweils ein Patient die Medikamente wirklich abgesetzt hatte, wobei nicht ausgeschlossen ist, daß das Depotpräparat Mestinon retard zu einem gewissen Prozentsatz noch nicht eliminiert

war. Die Spalten 1 und 2 gehören zu den beiden Patienten, die in der Serie zweimal untersucht wurden. Dabei hatte die zweite Patientin zum Zeitpunkt der abfallenden Amplituden ihre Medikation etwas reduziert, die erste war aber zum Zeitpunkt der normal verlaufenden Untersuchung völlig medikamentenfrei, während sie bei den abfallenden Amplituden mäßig stark dosiert war (Abb. 20). Stellt man beide Gruppen als Ganzes einander gegenüber, so fällt auf, daß die Medikation in der rechten Spalte im Durchschnitt etwas stärker abgesetzt worden war als links. Dieser geringfügige Unterschied dürfte aber nicht für das Potentialverhalten als Ursache in Betracht kommen. Wenn man die Patientengruppe, die am Hypothenar abgeleitet wurde, auf diesen Punkt hin ansieht, stellt man ebensolche variierenden Ergebnisse fest. 5 Patienten aus der 12-köpfigen Gruppe waren voll dosiert, 6 hatten die Medikamente teilweise abgesetzt und ein Patient hatte noch niemals eine ACHE erhalten.

Möglichkeiten von Artefakten bei der Versuchsdurchführung

Da offenbar Krankheitsdauer und ACHE-Dosierung nicht als auslösende Faktoren für die Amplitudendepression der Frontalis-Potentiale in Frage kommen, drängt sich die Vermutung auf, daß es sich bei diesem Phänomen um Reiz- oder Ableitartefakte handeln könnte.

Durch die geringe Entfernung zwischen Reizpunkt am Stirnast des Nerven und Ableitung der MAP entsteht nur eine äußerst kurze Latenzzeit, ja oft geht die Initialwelle des MAP direkt aus dem Reizeinbruch hervor. Da dieser mit zunehmender Reizstärke auch ständig größer wird, wäre es durchaus möglich, daß er die Potentialform beeinträchtigt und eine Phasenverschiebung der Initialwelle, die sich als Pseudodepression äußern würde, erzeugt.

Eine weitere Erklärung könnte in einer echten Desynchronisierung der ME durch den stärker werdenden Einzelreiz liegen. Die Desynchronisierung führt zu einer Verbreiterung

des Summenpotentials, also ebenfalls zu einer Pseudodepression.

Wir können jedoch vorläufig nicht entscheiden, ob die Artefakte tatsächlich allein als Ursache in Frage kommen. Denn wir konnten das Phänomen der Amplitudendepression auch dann feststellen, wenn die Latenzzeit deutlich ausgeprägt oder intramuskulär abgeleitet worden war (womit am M. frontalis eine Phasenverschiebung weitgehend ausgeschlossen wird).

Mit Hilfe zweier Methoden kann die Fehlerquelle ausgeschaltet werden: Entweder reizt man nicht am Stirnast, sondern am Stamm des Nerven nach seinem Austritt aus dem Schädel; oder man unterbindet den Reizeinbruch mit einem Reizeinbruchunterdrücker. Beides ist für künftige Untersuchungen geplant.

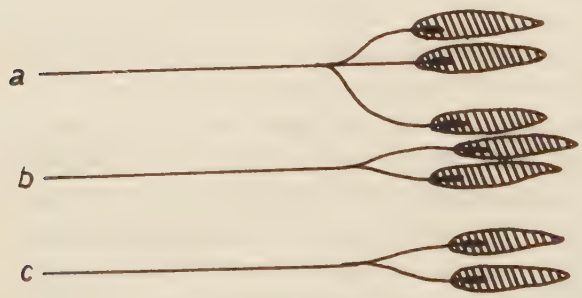
Anatomische und physiologische Besonderheiten

Die tonisch innervierte Gesichtmuskulatur besitzt kleinere ME als die Skelettmuskeln. So versorgt eine Nervenfaser beim Menschen 2-10 Augenmuskelfasern (HINSEY 1934; ESSLEN 1966), jedoch 80-120 Muskelfasern beim M. bizeps femoris (HINSEY 1934). Analog zu diesen kleinen ME besitzen die Gesichtsmuskeln verhältnismäßig mehr MEP als andere Muskeln. Außerdem ist erwiesen (ESSLEN 1966), daß bei Aktivierung der Gesichtsmuskeln die Impulszahl wesentlich höher liegt als bei Skelettmuskeln (z.B. erhalten die äußeren Augenmuskeln bei Bewegung bis zu 300 Imp/sec). Ob nun beide Faktoren - kleine ME und höhere Impulszahl - als Ursache für die rasche Ermüdbarkeit der Gesichtsmuskulatur in Betracht kommen, ist nicht bewiesen, muß aber als Möglichkeit diskutiert werden. Denn es ist denkbar, daß durch rasche ACH-Ausschüttung eine vorzeitige exhaustion der ACH-Vesikel beim Myastheniker auftritt. Unter Umständen reicht dann auch ein zeitliches Intervall von 3 min zwischen zwei Einzelreizen - wie wir dies in unseren Versuchen vorausgesetzt hatten - nicht aus, um diese Erschöpfung auszugleichen.

KATZ und THESLEFF (1957) haben ermittelt, daß in verschiedenen Muskeln die Anzahl ACH enthaltender Vesikel gleich groß ist, so daß ein MEPP in dünnen Fasern bis zu 10mal größer ist als in dicken. Auch dieser Befund kann als Unterstützung zu oben Gesagtem angeführt werden.

In dem bauchförmigen M. abductor digiti V enden die Nervenaufzweigungen am Innervationspunkt. Das bedeutet, daß die EP-Zone auf einen kleinen Bereich im proximalen Anteil des Muskelbauches lokalisiert ist. Die Verteilung im flächigen M. frontalis ist unseres Wissens in der Literatur nicht beschrieben worden. Doch ist anzunehmen, daß die EP entsprechend der Muskelfaseranordnung in den kleinen ME auch über einen größeren Bereich verteilt sind.

Eine weitere Erklärung für die Amplitudendepression bzw. für klinisch zu beobachtenden Ermüdungserscheinungen könnte folgende Vorstellung sein: Es ist bekannt, daß in jedem Muskel eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Überlappung der ME vorliegt. Wenn nun aber Nervenfasern mit ihren Endaufzweigungen neben der eigenen infolge einer Aberration auch Muskelfasern einer anderen ME versorgen, wird folgende Wirkung denkbar (vgl. schematische Abb.):



Bei niedriger Reizstärke oder Innervation würde zunächst die Nervenfaser a erregt werden und mit ihr die dazugehörigen Muskelfasern. Da aber eine Nervenfaser nach dieser Hypothese auch eine Muskelfaser aus der ME b versorgt, wird diese bereits vorzeitig erregt, während die Nervenfaser b noch unerregt ist. Wenn nun der Reiz an Stärke zunimmt, werden auch die Fasern b und c von der Erregung erfaßt, und die Muskelkontraktion nimmt zunächst zu. Um die Blockierung bei zunehmender Einzelreizstärke zu erklären, müßte in diesem Modellfall die Faser a an ihren EP bereits blockiert sein, was den relativ großen Muskelfaserausfall erklären könnte. Weiter müßte gefolgert werden, daß in einer derartigen Situation maximaler Reiz und maximales AP nicht zusammenfallen, da ein unbekannter Anteil an Muskelfasern durch Block ausscheidet.

Noch sind diese Überlegungen jedoch weitgehend hypothetischer Natur. Um Klarheit zu gewinnen, sind neben elektrophysiologischen Untersuchungen auch vergleichend anatomische Betrachtungen nötig.

D ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch unternommen, einen Überblick über das myasthenische Syndrom zu geben und verschiedene Eigenarten dieser Krankheit quantitativ und qualitativ zu erfassen. Die Krankheit geht klinisch mit einer zunehmenden Ermüdbarkeit der Skelettmuskulatur einher, auf die eine verzögerte Erholung folgt.

Im allgemeinen Teil werden zunächst die Symptomatik und Verteilung des Syndroms umrissen. Die Myasthenie wird heute nicht mehr als Krankheitsbild sui generis aufgefaßt, da sich herausgestellt hat, daß myasthenische Erscheinungen oft in Begleitung anderer Krankheiten auftreten können. Als wichtigste seien hier die Myopathie, die Hyperthyreose und intrathorakale Tumoren genannt.

Neuere Hypothesen, die die Myasthenie als Auto-Immunerkrankung ansehen, werden berücksichtigt. Es war schon lange bekannt, daß ein großer Teil der Patienten eine Thymushyperplasie aufweist. Mit geeigneten Methoden gelingt es, im Serum von Myastheniepatienten Auto-Antikörper sowohl gegen Muskel- als auch gegen Endplattenprotein nachzuweisen.

Die pathogenetischen Vorgänge, die zu den myasthenischen Erscheinungen führen, beruhen aller Wahrscheinlichkeit nach auf einem präsynaptisch bedingten neuromuskulären Übertragungsblock (ELMQVIST 1965; DESMEDT 1965).

Der experimentelle Teil befaßt sich mit drei Hauptproblemen:

I. Messungen der motorischen Latenzzeit bei indirekter elektrischer Muskelreizung der Hypothenarmuskulatur unter variierten Bedingungen erbrachten beim Myastheniker keine signifikanten Abweichungen vom Normalen. Wir können somit

die Befunde von PRESWICK und CATHALA nicht bestätigen, die als Ursache der Muskelschwäche eine Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit der peripheren Nervenendigungen beim Myastheniker bezeichnen und erst in zweiter Linie den ACH-Mangel-Mechanismus anerkennen.

II. Die Erholungsfähigkeit der motorischen Endplatte nach Belastung geht sehr viel verzögerter vor sich als bisher von EATON, LAMBERT, DESMEDT u.a. angenommen worden war. Sie hatten experimentell gefunden, daß die myasthenische EP spätestens 10 min nach Belastung ihre normale Erregbarkeit wieder erreicht. Wir haben unter definierten Bedingungen eine Endplattenbelastung erzeugt (elektrische Tetani von 20 und 100 Imp/sec je 10 sec Dauer) und anschließend mit standardisierten Testreizen die Erholungsfähigkeit über 20 min verfolgt. Dabei stellte sich heraus, daß in fast Zweidritteln der Fälle am Ende der Erholungsphasen die Reaktionen noch nicht normalisiert waren. Es zeigten sich noch deutliche Hemmungs- oder Bahnungsphänomene, wenn man die erzielten AP-Amplituden mit Werten verglich, die zu Versuchsbeginn mit einer Reizung von 0,1 Imp/sec ermittelt worden waren. Wir führten fast alle Ableitungen sowohl mit OF-Elektroden als auch mit intramuskulären Drahtelektroden durch. Es erwies sich, daß letztere einen genaueren Gradmesser der neuromuskulären Übertragungssituation darstellen als die OF-Elektroden.

Es stellte sich bei den Versuchsergebnissen sowohl eine Abhängigkeit vom Schweregrad der Krankheit als auch von der ACHE-Medikation heraus. Der Belastungs-Erholungs-Test ist also geeignet, die klinische Diagnostik des myasthenischen Syndroms zu verfeinern sowie eine ausreichende medikamentöse Therapie anzugeben und zu kontrollieren, die für die Patienten ungemein wichtig ist.

III. Die dritte Versuchsreihe beschäftigte sich mit der elektrischen Einzelreizung myasthenischer Muskeln. Dabei

wurden die Reaktionen am M. frontalis denen an der Hypothenarmuskulatur gegenübergestellt. Es zeigte sich bei sukzessive verstärkten Einzelreizen (Abstände von 3 min), daß in vielen Fällen am Frontalis eine Depression der AP-Amplituden auftrat, obwohl die Reizstärke weiter zunahm. Dieses Phänomen der abfallenden Potentiale sahen wir niemals an Gesunden und niemals in Ableitungen an der kleinen Handmuskulatur am Myastheniker. Die Ergebnisse lassen erkennen, daß die myasthenische Schwäche in den tonisch innervierten Gesichtsmuskeln früher und stärker ausgeprägt ist als in der Extremitätenmuskulatur, was vom klinischen Erscheinungsbild her seit langem bekannt ist. Die unterschiedlichen Reizeffekte sind unserer Ansicht nach möglicherweise auf zwei Phänomene zurückzuführen:

a) Eine flächenartige Verteilung der Innervationspunkte im M. frontalis - im Gegensatz zu den lokalisierten des bauchförmigen M. abductor digiti V - bewirkt die gleichzeitige frühe Aktivierung (und damit Ermüdung) großer Anteile des Muskels.

b) Eine aberrierende Nervenendigung versorgt die Muskelfaser einer fremden ME mit und kann für die vorzeitige Ermüdung verantwortlich sein. Neben dem ACH-Mangel würde dann bei maximalem Reiz, bei dem normalerweise alle Nervenfasern Aktivität aufweisen, ein Teil der zugehörigen Muskelfasern bereits blockiert sein.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Struppler für die Überlassung des Themas dieser Arbeit sowie für seine großzügige Unterstützung und Beratung bei der Versuchsdurchführung und Auswertung der Befunde danken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Professor Kramer für die Übernahme des Korreferats.

Bibliographische Hinweise

Balzereit,F.: Gespräch über die Therapie der Myasthenia gravis.In: Progressive Muskeldystrophie,Myotonie, Myasthenie. Hg. E. Kuhn, S.451, Springer Verl. Berlin/ Heidelberg (1966).

Becker,K.L., Titus,J.L.,Mc Conahey,W.M.,and Woolner,L.B.: Morphologic evidence of thyreoiditis in myasthenia gravis. J.Amer.med.Ass. 187, p. 994 (1964).

Berger,H.: Die Besonderheiten der Myasthenie aus der Sicht des Pädiaters. In: Progressive Muskeldystrophie,Myotonie, Myasthenie, pp.437-443. Hg. E. Kuhn, Springer Verl. Berlin/Heidelberg (1966).

Birks,R.I., Huxley, H.E., and Katz,B.: The fine structure of the neuromuscular junction of the frog. J.Physiol (brit.) 150, pp.134-144 (1960).

Birks,R.I., and Mc Intosh,F.C.: Acetylcholine metabolism of a sympathetic ganglion. Canad. J. Biochem, 39, p.787 (1961).

Birks,R.I.: The fine structure of motor nerve endings at frog myoneural junctions. Ann.of the N.Y. Academy of Sciences. Vol. 135,1, pp.8-26 (1966).

Bowman,W.C., and Rand,M.J.: Actions of triethylcholine on neuromuscular transmission. Brit.J.of Pharmacol. Bd. 17, pp.176-195 (1961).

Burgen,A.S.V., Burke,G., and Desbarats-Schonbaum,M.L.: The specifity of brain choline acetylase. Brit.J.of Pharmacol. Bd. 11, pp.308-312 (1956).

Burnet,M.: Role of the thymus and related organs in immunity. Brit.Med.J., VolII, pp.807-811 (1962).

Del Castillo,J., Katz,B.: Biophysical aspects of neuromuscular transmission. Progr. Biophys., 6, pp.121-170 (1956).

Cathala,H.P.: Contribution au diagnostic de la myasthénie dans la pratique neurologique. In: Progressive Muskeldystrophie,Myotonie,Myasthenie. Hg. E. Kuhn, pp.373-382, Springer Verl. Berlin/Heidelberg (1966).

Churchill-Davidson,H.C., and Richardson,A.T.: A study of neuromuscular transmission in one hundred cases of myasthenia gravis. In: Viets,H.R.(Hg.), Myasthenia gravis, The Second International Symposium, pp.199-207 (1961).

Coërs,C.: Les altérations du tissu musculaire et de son innervation dans la myasthénie. In: Progressive Muskeldystrophie,Myotonie,Myasthenie. Hg. E.Kuhn, pp.325-339 Springer Verl. Berlin/Heidelberg (1966).

Couteaux,R.: Morphological und cytochemical observations on the postsynaptic membrane at motor end-plates and ganglionic synapses. Exp.Cell.Res.,Suppl.5, pp.294-322 (1958).

Dale,H.H.: Pharmacology and nerve endings. Proc.roy.Soc. Med. 28, pp.319-332 (1935).

Dale,H.H.,Feldberg,W.,and Vogt,M.: Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. J.Physiol.(London) 86, pp. 353-380 (1936).

Desmedt,J.E.: Delayed increase of neuromuscular block in a series of faradizations of the motor nerve in myasthenic patients. J.of Physiol. 140, pp.3-4 (1957).

Desmedt,J.E.: Myasthenie like features of neuromuscular transmission after administration of an inhibitor of acetylcholine synthesis. Nature 182, pp.1673-1674 (1958).

Desmedt,J.E.: Neuromuscular defect in myasthenia gravis: Electrophysiological and histopathological evidence, pp.150-178. In: Viets,H.R.(Hg.), Myasthenia gravis, The Second International Symposium, Springfield 1961).

Desmedt,J.E.: Identification and titration of myasthenic defect by nerve stimulation. Electroenceph. clin. Neurophysiol., Suppl.22 (1962).

Desmedt,J.E.: Die Aktion von Ionen im alkalischen Milieu auf die neuromuskulären und synaptischen Übertragungen. Handbuch d.exp.Pharmakol. 17,Nr.1 (1963).

Desmedt,J.E.: Presynaptic mechanisms in myasthenia gravis. Ann.of the N.Y. Academy of Sciences,Vol.135,Art.1 (1966).

Eccles,J.C.,Katz,B.,and Kuffler,S.W.: Nature of end-plate potential in curarized muscle. J.Neurophysiol.4, pp.362-387 (1941).

Eccles,J.C.: The physiology of synapses, XI 316, Springer Verl. Berlin/Göttingen/Heidelberg (1964).

Ekstedt,D.: Human single muscle fiber action potentials. Acta Physiol. Scand. Bd.61,Suppl.226, Uppsala (1964).

Elmqvist,D., Hoffmann, Kugelberg und Quastel: An electrophysiological investigation of neuromuscular transmission in myasthenia gravis. J. of Physiol. 174, pp.417-434 (1964).

Elmqvist,D.: Neuromuscular transmission with special reference to myasthenia gravis. Acta Physiol. Scand., Bd.64,Suppl., 249 (1965a).

Elmqvist,D., and Quastel: A quantitative study of EPP in isolated human muscle. J. of Physiol. Bd.178, pp.505-529 (1965b).

Elmqvist,D.: Potassium induced release of transmitter at the human neuromuscular junction. Acta Physiol. Scand. (1965c).

Erb,W.: Zur Casuistik der Bulbären Lähmungen.3. Über einen neuen, wahrscheinlich bulbären Symptomencomplex.Arch.f. Psychiat. 9, pp.336-350 (1879).

Esslen,E.: Die oculäre Myasthenie.Elektromyographische Untersuchungen an Augenmuskeln. In: Progressive Muskeldystrophie,Myotonie,Myasthenie. Hg. E. Kuhn, pp.387-395, Springer Verl. Berlin/Heidelberg (1966).

Fatt,P., and Katz,B.: Analysis of the end-plate potential recorded with an intracellular electrode. J.Physiol. 115, pp.320-370 (1951).

Fischer,K., Mertens,H.G., Schimrigk,K.: Ein Beitrag zur Immunpathologie bei Myasthenia gravis. Dtsch.Med.Wschr. 90,Nr.40, pp.1760-1764 (1965).

Goldflam,S.: Über einen scheinbar heilbaren bulbärparalytischen Symptomencomplex mit Betheiligung der Extremitäten. Dtsch.Ztschr. Nervenheilk. 4, pp.312-352 (1893).

Grob,D., Johns,R.J.,and Harvey: Alterations in neuromuscular transmission in myasthenia gravis as determined by studies of drug action. Amer. J. of Med., Symposium of myasthenia gravis (1955).

Grob,D.: "Myasthenia gravis." A review of pathogenesis and treatment. Arch.of Internat.Med. 108, pp.615-638 (1961).

Grob,D.,and Johns,R.J.: Further studies on the mechanism of the defect in neuromuscular transmission in myasthenia gravis, with particular reference to the ACH-insensitive block. In: Viets,H.R.(Hg.), Myasthenia gravis. The Second International Symposium, pp.127-149 (1961).

Herrmann,Chr.: Myasthenia gravis occuring in families. Amer.J. of Neurology 16,Nr.1, pp.75-85 (1966).

Irwin,R.L., Wells,J.B., and Smith,H.J.: Effect of the selective inhibition of muscle and plasma cholinesterase on neuromuscular block. In: Viets,H.R.(Hg.), Myasthenia gravis. The Second International Symposium, pp.84-100 (1961).

Katz,B., and Thesleff,S.: On the factors which determine the amplitude of the miniature end-plate potential. J.Physiol. (Lond.) 137, pp.267-278 (1957).

Katz,B.: The transmission of impulses from nerve to muscle and the subcellular unit of synaptic action. Proc.Roy. Soc. 155, pp.455-479 (1962).

Kutscha: Die Funktion der motorischen Endplatte. Dsch. Med.Wschr. 88,Nr.7, pp.326-332 (1963).

Lambert,E.H., Eaton,L.M., and Rooke,E.D.: Defect in neuromuscular conduction associated with malignant neoplasm. Amer. J. Physiol. 187, p.612 (1956).

Lambert,E.H., Rooke,E.D., Eaton,L.M., and Hodgson,C.H.: Myasthenic syndrome occasionally associated with bronchial neoplasm. In: Viets,H.R.(Hg.), Myasthenia gravis. The Second International Symposium, pp.362-410 (1961).

Locke,S.: Fractionation of the motor unit: Response to tetanus. Amer. J. Physiol. 200,Nr.4, pp.689-693 (1961a).

Locke,S.: Fractionation of the motor unit: Response to Decamethonium. Electroenceph.clin.Neurophysiol. 13, pp.385-390 (1961b).

Marshall,A.H.E., and White,R.G.: Experimental thymic lesions resembling those of myasthenia gravis. Lancet, 1030,II (1961).

Mäkelä,T.E., Ruosteenoja,R., Wagner,O., Wallgren,G.R., and Jokinen,E.J.: Myasthenia gravis and Lupus erythematosus. Acta Med.Scand. 175,Nr.6 (1964).

McQuillen,M., and Johns,R.J.: The nature of the defect in the Eaton-Lambert-Syndrome. J. of Neurology, 17,Nr.6, pp.527-537 (1967).

Mertens,H.G., und Ruedas,G.: Elektromyographische Untersuchungen bei elektrischer Nervenreizung. Dsch.Zschr. Nervenheilkunde 182, pp.577-596 (1961).

Nachmansohn,D.: Ergebn. Physiol. 48, p.575 (1955).

Nachmansohn,D.: Basic aspects of nerve activity explained by biochemical analysis. J. of Amer. Med. Association 179, pp.639-643 (1962).

Nachmansohn,D.: The chemical basis of Claude Bernard's observations on Curare.Biochem.Zschr. 338, pp.454-473 (1963).

Nachmansohn,D.: Chemische Kontrolle des Permealitätszyklus erregbarer Membranen während elektrischer Aktivität. Nova Act. Leopoldina, N.F. Bd.30,Nr.173, pp.207-233 (1965).

Nastuk,W.L., Strauss,A.J.L., and Osserman,K.E.: Search for a neuromuscular blocking agent in blood of patients with myasthenia gravis. Amer. J. Med. 26, pp.394-409 (1959).

Ossermann,K.E., and Weiner,L.B.: Correlation of antibody-immunofluorescence with clinical course. Studies in myasthenia gravis. New Engl. J. Med. 273, p.15 (1965).

Preswick,G.: The myasthenic reactions. 8.Int.Kongreß f. Neurologie,Wien. Berichte TomII, p.525 (1965).

Preswick,G.: The myasthenic reactions. In: Progressive Muskeldystrophie,Myotonie,Myasthenie. Hg. E. Kuhn, pp.365-373, Springer Verl, Berlin/Heidelberg (1966).

Ricken,D., Beutner,E., und Witebsky,E.: Autoantikörper gegen Skelett- und Herzmuskelstreifen bei Myasthenia gravis. VII. Int.Kongr.Inn.Med.,I, p.94 (1962).

Ricken,D.: Autoantikörper gegen Skelettmuskulatur bei Myasthenia gravis und im Tierversuch. Nordwestdsch. Ges.Inn.Med., 64.Tag., Kongreßberichte (1965a).

Ricken,D.: Humorale Antikörper gegen Human-Skelettmuskel-myosinfraktionen bei Myasthenia pseudoparalytica. Klin.Wschr. 43, p.954 (1965b).

De Robertis,E.: Histophysiology of synapses and neuro-secretion. p.244, Pergamon Press Oxford,England (1964).

Rooke,E.D., Mulder,D.W., Eaton,L.M., and Lambert,E.H.: Studies of neuromuscular conduction in myasthenia gravis and related disorders. In: Viets,H.R.(Hg.), Myasthenia gravis, The Second International Symposium, pp.435-443 (1961).

Rowland,L.P., Aranow,H.Jr., and Hoefer,P.F.A.: Endocrine aspects of myasthenia gravis. In: Progressive Muskel-dystrophie,Myotonie,Myasthenie, pp.416-426. Hg. E. Kuhn, Springer Verl. Berlin/Heidelberg (1966).

Schaefer,H., und Haass,P.: Über einen lokalen Erregungs-strom an der motorischen Endplatte. Pflügers Arch.ges. Physiol. 242, pp.364-381 (1939).

Schroeder, W.: Die Kapllardruck-Stromstärke-Beziehungen in den Skelettmuskelgefäßen des Menschen. Sonderdr. aus d.Zschr.f.Kreislaufforschung (1963).

Schroeder,W.: Was wissen wir über die vegetative Steuerung der Skelettmuskeldurchblutung? Act.Neurovegetat. I (1965).

Schueler,F.W.: A new group of respiratory paralyzants.I. The "Hemicholiniums." J.Pharmacol. 115, pp.127-143 (1955).

Simpson,J.A.: Myasthenia gravis: A new hypotheses. Scot. med.J. 5, p.419 (1960).

Simpson,J.A.: Immunological disturbances in myasthenia gravis with a report of Hashimoto's desease developing after thymectomy. J. Neurol.Neurosurg.Psychiat. 27, p.485 (1964).

Struppler,A.: Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der Myasthenie. Zschr.ges.exp.Med. 125, p.244 (1955).

Struppler,A.: Elektrodiagnostik. In: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder. Hg. G.Bodechtel, pp.1063-1083, 2.Aufl. (1963).

Struppler,A.: Sonderformen der Myopathie unter Berücksichtigung der Myasthenie. Sonderdruck: Myopathien, Genetik, Biochemie, Pathologie, Klinik und Therapie unter Berücksichtigung des Kindesalters. G.Thieme-Verlag Stuttgart (1965).

Struppler,A.: Klinische Neurophysiologie der Myasthenie. In: Progressive Muskeldystrophie, Myotonie, Myasthenie, pp.356-364. Hg. E. Kuhn, Springer Verl. Berlin/Heidelberg (1966).

Torda,C., and Wolff,H.G.: The nature of myasthenia gravis. Science 98, pp.224-225 (1943).

Torda,C., and Wolff,H.G.: Depression of acetylcholine synthesis by serum from working muscle, healthy subjects and myasthenia gravis patients. Proc.Soc.exp.Biol.Med. (N.Y.) 59, pp.13-16 (1945).

Wagman,I.H., and Feldman,D.: Some electrical manifestations of facilitation and inhibition in the neuromuscular system of man. In: Viets,H.R. (Hg.), Myasthenia gravis, The Second International Symposium, pp.42-63, Springfield (1961).

Walker,M.B.: Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. Lancet.I., pp.1200-1201 (1934).

Wilson,A., Maw,G.A., and Geoghegan,H.: Cholinesterase activity of blood and muscle in myasthenia gravis. Quart.J.Med. 20, pp.13-19 (1951).

L e b e n s l a u f

Am 30. Januar 1942 wurde ich als sechstes von sieben Kindern des Pastors Hermann Timm und seiner Ehefrau Christa, geb. Heckel, in Neubrandenburg/Meckl. geboren.

Meine Schulzeit verbrachte ich in Neubrandenburg, Parchim und Schwerin/Meckl. Im Juni 1960 legte ich in Schwerin die Reifeprüfung an der Goethe-Oberschule ab.

Nach einem pflegerischen Pflichtjahr in der Nervenklinik Schwerin begann ich im Wintersemester 1961/62 an der Humboldt-Universität in Berlin mit dem Medizinstudium. Dort bestand ich 1962 das Vorphysikum und nach weiteren drei Semestern den ersten Teil des Physikums.

Im Februar 1964 kam ich in die Bundesrepublik; der Abschluß des Physikums erfolgte im April 1964 in München. Anschließend studierte ich sechs klinische Semester in München und bestand dort im Juni 1967 nach insgesamt elf Semestern das Medizinische Staatsexamen.

Seit meiner Verehelichung mit dem Redakteur Rolf Geisler im Juni 1967 lebe ich in Unterhaching bei München. Bisher war ich als Medizinalassistentin in der Chirurgischen Abteilung der Universitätskinderklinik München beschäftigt.